

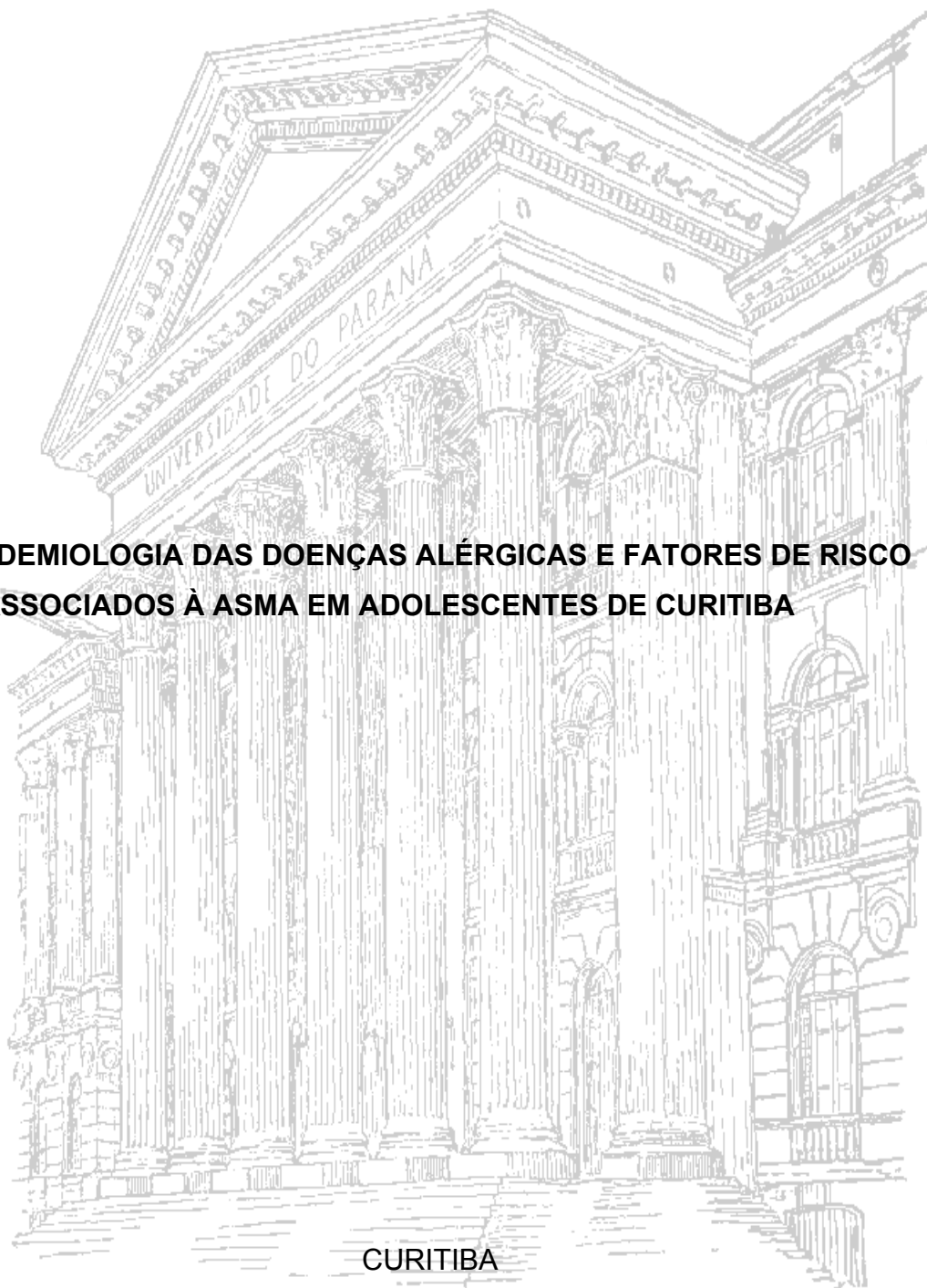
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CRISTINA ALVES CARDOZO

**EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS E FATORES DE RISCO
ASSOCIADOS À ASMA EM ADOLESCENTES DE CURITIBA**

CURITIBA

2016



CRISTINA ALVES CARDOZO

**EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS E FATORES DE RISCO
ASSOCIADOS À ASMA EM ADOLESCENTES DE CURITIBA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho
Coorientador: Prof. Dr. Herberto José Chong Neto

CURITIBA

2016

Cardozo, Cristina Alves

Epidemiologia das doenças alérgicas e fatores associados a asma em adolescentes de Curitiba / Cristina Alves Cardozo.– Curitiba, 2016. 195 f.: il.

Orientador: Prof. Dr; Nelson Augusto Rosário Filho.

Tese (Doutorado) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

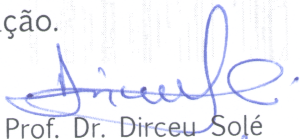
1.Asma. 2. Rinite. 3.Rinoconjuntivite. 4.Eczema atópico. 5.Conjuntivite alérgica.. 5.Epidemiologia. 6. Fatores de risco. 7.Teste alérgico cutâneo. 8. Adolescentes. I.Título.

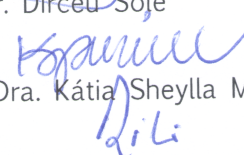
NLM: WD 600



PARECER

Aos vinte e dois dias do mês de novembro do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dr. Dirceu Sole (Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Dra. Kátia Sheylla Malta Purin (Departamento de Dermatologia da Universidade Positivo), Dr. Carlos Antonio Riedi (Departamento de Pediatria da UFPR), Dr. Herberto José Chong Neto (Departamento de Pediatria da UFPR), Dr. Nelson Augusto Rosário Filho (Orientador - Departamento de Pediatria da UFPR), exarou o presente parecer sobre a tese de doutorado elaborada por **CRISTINA ALVES CARDOZO**, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: **"EPIDEMIOLOGIA E FATORES ASSOCIADOS À ASMA EM ADOLESCENTES DE CURITIBA"**. A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para tese, e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título **de Doutora em Medicina Interna**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Prof. Dr. Dirceu Solé


Profa. Dra. Kátia Sheylla Malta Purin


Prof. Dr. Carlos Antonio Riedi


Prof. Dr. Herberto José Chong Neto


Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

TERMO DE APROVAÇÃO

CRISTINA ALVES CARDOZO

EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À ASMA EM ADOLESCENTES DE CURITIBA

Tese aprovada como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina Interna, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho
Orientador – Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná

Prof. Dr. Dirceu Solé
Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia. Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Herberto José Chong Neto
Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná

Prof. Dr. Carlos Antonio Riedi
Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná

Profa. Dra. Kátia Sheylla Malta Purin
Disciplina de Dermatologia da Universidade Positivo

Curitiba, 23 de novembro de 2016.

Aos meus pais Osvaldo (*in memoriam*) e Lya, por acreditarem no meu sonho de ser médica;

À Claudia e à Leila, por serem irmãs de verdade;

Ao Fernando, pelo amor, companheirismo e dedicação;

À Gabriela e à Carolina, minha razão de viver...

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho**, orientador desse estudo, pelo apoio e incentivo neste projeto.

Ao **Prof. Dr. Herberto José Chong Neto**, coorientador, pela oportunidade na realização desse estudo, pelas várias horas dispensadas na orientação, constante apoio e amizade durante toda a realização da pesquisa.

À **Prof^a. Dra. Débora Carla Chong e Silva**, grande amiga e professora, pelos incontáveis momentos de apoio.

À **Prof^a. Dra. Iara Messias**, diretora do programa de pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, pelo seu incansável trabalho frente à direção deste programa.

Ao **Prof. Dr. Dirceu Solé**, coordenador nacional do projeto ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), pela oportunidade de realizar este estudo em Curitiba.

Ao **Prof. Dr. Ipojucan Calixto Fraiz**, coordenador do curso de Medicina da Universidade Positivo, pelo apoio e incentivo.

Aos alunos do Curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná, em especial a **Claudiany Ferreira dos Santos**, pelo auxílio na coleta dos dados.

Aos **diretores, pedagogos e professores** das escolas participantes, por compreenderem a importância do projeto e se empenharem na estratégia de aplicação dos questionários e na realização dos testes alérgicos.

À **Vanessa Borges**, funcionária do Colégio da Polícia Militar, por incentivar a participação dos alunos.

Aos amigos **Gilmar Camilo da Silva e Meiry Regina dos Santos Silva** por todo apoio e incentivo durante todas as etapas da realização do trabalho.

À **Valéria Tânia Avelleda Knapp**, secretária do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Aos **adolescentes** que participaram desse projeto, pelos dados fornecidos e realização dos testes cutâneos alérgicos.

“A imaginação é mais importante que a ciência, porque a ciência é limitada, ao passo
que a imaginação abrange o mundo inteiro”.

Albert Einstein

RESUMO

As doenças alérgicas afetam aproximadamente 25,0% da população mundial. No Ocidente, estima-se que um quinto dos indivíduos apresenta alguma doença alérgica, consequente à predisposição familiar e à exposição ambiental. As doenças alérgicas mais prevalentes são asma, rinite ou rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica. O protocolo padronizado ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), possibilitou a comparação de dados epidemiológicos relacionados à prevalência, gravidade e fatores de risco da asma, rinoconjuntivite e eczema atópico, porém não avaliou conjuntivite alérgica. Os objetivos deste estudo foram: avaliar a prevalência da asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica e sintomas relacionados, entre adolescentes de 13 a 14 anos, da cidade de Curitiba, utilizando o questionário ISAAC acrescido de um módulo sobre conjuntivite alérgica, identificar fatores de risco associados à presença de asma e determinar o perfil de sensibilização a alérgenos comuns em Curitiba. Entre maio de 2012 e novembro de 2015 foi aplicado o questionário escrito para 4520 escolares. Quatrocentos e setenta e dois alunos foram submetidos ao teste cutâneo alérgico para o diagnóstico de atopia e responderam a um questionário complementar sobre antecedentes familiares, situação vacinal, histórico de infecções, condições ambientais e dieta. Foram constituídos grupos de adolescentes com ou sem asma, considerando-se a presença de sintomas de asma nos últimos 12 meses. Os fatores de risco referem-se ao questionário complementar. As variáveis categóricas foram expressas em distribuição de frequência e apresentadas em proporções. Para análise das diferenças entre as proporções foi utilizado o teste do chi-quadrado e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Para verificação de associação dos fatores relacionados à presença de asma, foi utilizada análise univariada, onde aquelas com valores de $p > 0,2$ foram consideradas sem associação. Para verificar quais variáveis estavam associadas à asma de maneira independente, foi realizada análise multivariada. As prevalências encontradas foram: asma: 17,5%, diagnóstico médico de asma: 13,2%, rinite: 34,7%, rinoconjuntivite: 20,1%, diagnóstico médico de rinite: 51,1%, eczema atópico: 5,9% e diagnóstico médico de eczema: 13,2%, conjuntivite alérgica: 15,5%. Houve associação entre asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica em 1,3% dos adolescentes. Os fatores de risco foram pai ou mãe com asma, presença de sintomas de eczema e conjuntivite alérgica, teste cutâneo alérgico (TCA) positivo para *Blomia tropicalis* e presença de umidade na casa. Entre os 85 alunos do grupo asma, 82,3% apresentaram TCA positivo, sendo 11,7% monossensibilizados e 70,5% polissensibilizados. Entre os 387 alunos do grupo sem asma, 64,3% apresentaram TCA positivo, sendo 11,9% monossensibilizados e 52,4% polissensibilizados. A prevalência de asma diminuiu em Curitiba, os fatores de risco foram atopia familiar, presença de sintomas de eczema e

conjuntivite alérgica, teste cutâneo alérgico positivo para *Blomia tropicalis* e presença de umidade na casa. A sensibilização em ambos os grupos é alta.

Palavras-chaves: Adolescente. Rinite. Rinoconjuntivite. Eczema atópico. Conjuntivite alérgica. Epidemiologia. Fatores de risco. Teste alérgico cutâneo.

ABSTRACT

Allergic diseases affect approximately 25.0% of the world population. In the West, it is estimated that one fifth of individuals develop some type of allergic disease due to inherited predisposition and environmental exposure. The most prevalent allergic diseases are asthma, rhinitis or rhinoconjunctivitis, atopic eczema and allergic conjunctivitis. The standardized protocol ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) was used for the comparison of epidemiological data regarding the prevalence, severity and risk factors of asthma, rhinoconjunctivitis and atopic eczema, but not evaluated allergic conjunctivitis. The objectives of this study were to assess the prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis, atopic eczema and allergic conjunctivitis, and their related symptoms among adolescents aged 13 and 14 years, from the city of Curitiba, using the ISAAC questionnaire plus a module on allergic conjunctivitis, identify risk factors associated with the presence of asthma and to determine the sensitization profile to common allergens in Curitiba. The questionnaire was applied for 4520 adolescents between May 2012 and November 2015. Four hundred and seventy-two students were subjected to skin-prick test for the diagnosis of atopy. They also answered a supplementary questionnaire regarding family history, immunization status, history of infections, environmental conditions and diet. Adolescent groups were divided between with or without asthma, considering the presence of asthma symptoms in the last 12 months. Risk factors refer to complementary questionnaire. Categorical variables were expressed as frequency distribution and presented in proportions. To analyze the differences between the proportions, the chi-square test and a value of $p < 0.05$ was considered significant. To verify which independent variables were associated with the presence of asthma, univariate analysis was used, where those with p values > 0.2 were considered unassociated. To see which variables were associated with asthma independently, multivariate analysis was utilized. The prevalences found were: asthma: 17.5%, medical diagnosis of asthma: 13.2%, rhinitis: 34.7%, rhinoconjunctivitis: 20.1%, medical diagnosis of rhinitis: 51.1%, atopic eczema: 5.9% and medical diagnosis of eczema: 13.2%, allergic conjunctivitis: 15.5%. There was an association among asthma, rhinoconjunctivitis, atopic eczema and allergic conjunctivitis in 1.3% of adolescents. Risk factors were a parent with asthma, symptoms of eczema and allergic conjunctivitis, skin-prick test positive for *Blomia tropicalis* and presence of moisture in the house. Among the 85 students of the asthma group, 82.3% had positive skin-prick test, with 11.7% monosensitized and 70.5% polysensitized. Among the 387 students in the group without asthma, 64.3% had positive skin-prick test, with 11.9% monosensitized and 52.4% polysensitized. The prevalence of asthma decreased in Curitiba, the risk factors were familiar atopy, symptoms of eczema and allergic conjunctivitis, allergic skin test positive for *Blomia tropicalis* and presence of moisture in the house. Sensitization in both groups was high.

Keywords: Adolescent. Rhinitis. Rhinoconjunctivitis. Atopic eczema. Allergic conjunctivitis. Epidemiology. Risk factors. Skin-prick test.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------|--|-----|
| FIGURA 1 - | FLUXOGRAMA DA POPULAÇÃO DO ESTUDO | 67 |
| FIGURA 2 - | RESÍDUOS DE PEARSON E RESÍDUOS DEVIANCE DO MODELO 1 | 179 |
| FIGURA 3 - | ENVELOPE SIMULADO DO MODELO LOGÍSTICO 1 | 180 |
| FIGURA 4 - | CURVA ROC PARA O MODELO 1 DE REGRESSÃO LOGÍSTICA | 181 |
| FIGURA 5 - | RESÍDUOS DE PEARSON E RESÍDUOS DEVIANCE DO MODELO 2 | 183 |
| FIGURA 6 - | ENVELOPE SIMULADO DO MODELO LOGÍSTICO 2 | 184 |
| FIGURA 7 - | CURVA ROC PARA O MODELO 2 DE REGRESSÃO LOGÍSTICA | 185 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|--|----|
| TABELA 1 - | PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE ASMA (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 4520 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA | 69 |
| TABELA 2 - | PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 4520 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA | 71 |
| TABELA 3 - | PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE ECZEMA ATÓPICO (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 4520 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA | 72 |
| TABELA 4 - | PREVALÊNCIA DE SINTOMAS DE CONJUNTIVITE ALÉRGICA (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 4520 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA | 74 |
| TABELA 5 - | PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE ASMA (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA | 76 |
| TABELA 6 - | PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA | 77 |
| TABELA 7 - | PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE ECZEMA ATÓPICO (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA | 78 |
| TABELA 8 - | PREVALÊNCIA DE SINTOMAS DE CONJUNTIVITE ALÉRGICA (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA | 79 |
| TABELA 9 - | PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS NAS DUAS FASES DO ESTUDO | 80 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| TABELA 10 - | ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES DE RISCO NÃO INCLUÍDOS NA ANÁLISE MULTIVARIADA EM RELAÇÃO À PRESENÇA OU NÃO DE ASMA, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA | 82 |
| TABELA 11 - | ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES DE RISCO INCLUÍDOS NA ANÁLISE MULTIVARIADA EM RELAÇÃO À PRESENÇA OU NÃO DE ASMA, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM | 84 |
| TABELA 12 - | PREVALÊNCIA DA POSITIVIDADE AOS ALÉRGENOS NO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA – GRUPO ASMA | 86 |
| TABELA 13 - | PREVALÊNCIA DA POSITIVIDADE AOS ALÉRGENOS NO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA – GRUPO RINOCONJUNTIVITE . | 87 |
| TABELA 14 - | PREVALÊNCIA DA POSITIVIDADE AOS ALÉRGENOS NO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA – GRUPO ECZEMA ATÓPICO | 88 |
| TABELA 15 - | PREVALÊNCIA DA POSITIVIDADE AOS ALÉRGENOS NO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA – GRUPO CONJUNTIVITE ALÉRGICA | 89 |
| TABELA 16 - | ESTATÍSTICA DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA COMPLETO (MODELO 1) | 178 |
| TABELA 17 - | ESTATÍSTICA DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA COMPLETO (MODELO 2) | 182 |
| TABELA 18 - | COMPARATIVO DOS DOIS MODELOS UTILIZANDO ODDS RATIO DE CADA VARIÁVEL INCLUINDO INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95% PARA AS ODDS | 186 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| GRÁFICO 1 - PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE (%), SEGUNDO O MÊS, EM 472 ADOLESCENTES DE 13- 14 ANOS EM CURITIBA | 78 |
| GRÁFICO 2 - FATORES DE RISCO PARA ASMA | 90 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------|--|
| AL | - Alagoas |
| AM | - Amazonas |
| ARIA | - <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i> |
| BA | - Bahia |
| BCG | - <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> ou vacina contra a tuberculose |
| CEP-SH | - Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos |
| Conj. | - Conjuntivite |
| DATASUS | - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde |
| DF | - Distrito Federal |
| Dp | - <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> |
| Dr. | - Doutor |
| Dra. | - Doutora |
| <i>Et al</i> | - E outros |
| GINA | - <i>Global Initiative for Asthma</i> |
| GO | - Goiás |
| IC | - Intervalo de confiança |
| IgE | - Imunoglobulina E |
| ISAAC | - <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> |
| IUATLD | - <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i> |
| IDH | - Índice de Desenvolvimento Humano |
| IL | - Interleucina |
| MT | - Mato Grosso |
| mg | - Miligrama |
| MG | - Minas Gerais |
| mL | - Mililitro |
| mm | - Milímetro |
| n | - Número de participantes |
| OR | - <i>Odds Ratio</i> ou Razão das Chances |
| p | - Nível de significância |

| | |
|--------------------|--|
| PA | - Pará |
| PE | - Pernambuco |
| PR | - Paraná |
| Prof. | - Professor |
| Prof. ^a | - Professora |
| QE | - Questionário escrito |
| QC | - Questionário complementar |
| R\$ | - Real |
| RAST | - <i>Radio Allergosorbent Test</i> |
| RJ | - Rio de Janeiro |
| RNC | - Rinoconjuntivite |
| ROC | - <i>Receiver Operating Characteristic</i> |
| SC | - Santa Catarina |
| SE | - Sergipe |
| SP | - São Paulo |
| SUS | - Sistema Único de Saúde |
| TCA | - Teste cutâneo alérgico |
| TCLE | - Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TGF- β 1 | - Fator de crescimento transformador β 1 |
| Th1 | - Linfócito T auxiliador tipo 1 |
| Th2 | - Linfócito T auxiliador tipo 2 |
| UFPR | - Universidade Federal do Paraná |
| μ gP/mL | - Conteúdo proteico total |
| URC | - Unidade de reatividade cutânea |
| US\$ | - Dólar americano |
| VQ | - Vídeo questionário |

LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

® - Registro

SUMÁRIO

| | | |
|---------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 23 |
| 1.1 | Objetivos | 26 |
| 1.1.1 | Objetivo Geral | 26 |
| 1.1.2 | Objetivos Específicos | 26 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA | 27 |
| 2.1 | Doenças alérgicas | 27 |
| 2.2 | Epidemiologia das doenças alérgicas | 33 |
| 2.3 | Instrumentos para estudos epidemiológicos | 36 |
| 2.4 | Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância - <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC</i> | 37 |
| 2.5 | Questionários do estudo ISAAC | 39 |
| 2.5.1 | Questionário padrão | 39 |
| 2.5.1.1 | Módulo 1 – asma | 39 |
| 2.5.1.2 | Módulo 2 – rinite / rinoconjuntivite | 41 |
| 2.5.1.3 | Módulo 3 – eczema atópico | 42 |
| 2.5.2 | Questionário: conjuntivite alérgica | 43 |
| 2.5.2.1 | Módulo 4 – conjuntivite alérgica | 43 |
| 2.5.3 | Questionário complementar | 44 |
| 2.6 | Epidemiologia das doenças alérgicas pelo ISAAC no mundo | 45 |
| 2.7 | Epidemiologia das doenças alérgicas pelo ISAAC no Brasil | 48 |
| 2.8 | Fatores associados à asma | 51 |
| 2.9 | Fatores associados à diminuição na prevalência de asma | 57 |
| 3 | MATERIAL E MÉTODO | 59 |
| 3.1 | Tipo de estudo | 59 |
| 3.2 | Local e período do estudo | 59 |
| 3.3 | População de estudo | 60 |
| 3.4 | Critérios de seleção | 60 |
| 3.4.1 | Critérios de inclusão | 60 |
| 3.4.2 | Critérios de exclusão | 60 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.5 | Amostra e técnica de Amostragem | 60 |
| 3.6 | Definições das perguntas utilizadas como critério diagnóstico de asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica | 61 |
| 3.7 | Método de aplicação dos instrumentos de pesquisa | 62 |
| 3.8 | Teste cutâneo alérgico | 63 |
| 3.9 | Aspectos éticos..... | 64 |
| 3.10 | Análise estatística | 64 |
| 4 | RESULTADOS | 66 |
| 4.1 | População | 66 |
| 4.2 | Escolas selecionadas | 68 |
| 4.3 | Taxa de retorno | 68 |
| 4.4 | Características demográficas da amostra | 68 |
| 4.5 | Prevalência dos sintomas alérgicos | 68 |
| 4.5.1 | Prevalência de asma e sintomas associados | 68 |
| 4.5.2 | Prevalência de rinoconjuntivite e sintomas associados | 70 |
| 4.5.3 | Prevalência de eczema atópico e sintomas associados | 72 |
| 4.5.4 | Prevalência de conjuntivite alérgica e sintomas associados | 73 |
| 4.6 | Prevalência da associação entre os sintomas de asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica | 75 |
| 4.7 | Prevalência de asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica no grupo que respondeu ao questionário complementar e realizou teste cutâneo alérgico | 75 |
| 4.8 | Prevalência de asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica no grupo que respondeu ao questionário escrito e no grupo que respondeu ao questionário escrito, questionário complementar e realizou teste cutâneo alérgico | 80 |
| 4.9 | Fatores de risco relacionados à presença de sintomas de asma no último ano | 81 |
| 4.10 | Teste cutâneo alérgico | 86 |
| 5 | DISCUSSÃO | 91 |
| 5.1 | Asma | 93 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 5.2 | Rinoconjuntivite | 98 |
| 5.3 | Eczema atópico | 101 |
| 5.4 | Conjuntivite alérgica | 104 |
| 5.5 | Prevalências combinadas entre asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica | 106 |
| 5.6 | Fatores de risco para asma | 107 |
| 5.6.1 | Gênero dos participantes | 109 |
| 5.6.2 | Via de parto e peso de nascimento | 110 |
| 5.6.3 | Aleitamento materno | 111 |
| 5.6.4 | Condições de moradia | 112 |
| 5.6.5 | Exposição aos animais | 113 |
| 5.6.6 | Poluição extra e intradomiciliar | 115 |
| 5.6.7 | Combustível utilizado para aquecimento da casa e para cozinhar | 118 |
| 5.6.8 | Umidade na casa | 119 |
| 5.6.9 | Imunização | 120 |
| 5.6.10 | Infecção | 121 |
| 5.6.10.1 | Parasitoses | 121 |
| 5.6.10.2 | Sarampo | 123 |
| 5.6.10.3 | Tuberculose e vacinação pela BCG | 124 |
| 5.6.11 | Histórico familiar | 124 |
| 5.6.12 | Dieta | 125 |
| 5.6.13 | Sintomas de eczema atópico e conjuntivite alérgica como fatores de risco para asma | 127 |
| 5.7 | Teste cutâneo alérgico | 127 |
| 6 | CONCLUSÕES | 131 |
| | REFERÊNCIAS | 132 |
| | APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO ESCRITO | 163 |
| | APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR | 166 |
| | APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O QUESTIONÁRIO ESCRITO | 170 |

| | |
|---|-----|
| APÊNDICE 4 - ESCOLAS PARTICIPANTES, COM NÚMERO DE QUESTIONÁRIOS ENTREGUES E DE QUESTIONÁRIOS RESPONDIDOS | 171 |
| APÊNDICE 5 - CARTA AOS PAIS E/OU RESPONSÁVEIS | 173 |
| APÊNDICE 6 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR E TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO | 175 |
| APÊNDICE 7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA MULTIVARIADA | 177 |
| APÊNDICE 8 - ARTIGO PUBLICADO NO JORNAL DE PEDIATRIA | 188 |
| ANEXO 1 - CARTA DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS – HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ | 194 |
| ANEXO 2 - AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA DE ESTADO DA EDUCAÇÃO | 195 |

1 INTRODUÇÃO

O conhecimento da prevalência da asma em crianças e adolescentes melhorou nas últimas duas décadas, com a elaboração de um estudo colaborativo internacional: o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). O objetivo foi obter dados confiáveis, por método reprodutível e capaz de demonstrar de modo categórico a prevalência das doenças alérgicas. Ele foi baseado em dois estudos colaborativos multinacionais, um realizado em Auckland (Nova Zelândia) e outro em Bochum (Alemanha) em 1990, sobre a asma em crianças, que possibilitaram a padronização dos seus instrumentos de pesquisa (questionário escrito e vídeo questionário), validados por estudo piloto em vários países, confirmando a sua aplicabilidade e reprodutibilidade (SOLÉ *et al.*, 2014).

A primeira fase do ISAAC, concluída em 1996, reuniu pela primeira vez uma casuística mundial representativa. Cento e cinquenta e cinco centros de cinquenta e seis países participaram dessa fase e foram entrevistados 463.801 adolescentes (ISAAC, 1996).

O questionário escrito foi traduzido para o português (idioma brasileiro), validado e aplicado para crianças e adolescentes (SOLÉ; NASPITZ, 1998). No Brasil participaram dessa fase, sete centros (Recife - PE, Salvador - BA, Uberlândia - MG, Itabira - MG, São Paulo - SP, Curitiba - PR e Porto Alegre - RS) e foram avaliados 20.554 adolescentes.

No Brasil, a prevalência média de asma em adolescentes foi de 22,7%, e foi a oitava entre os centros de maior prevalência - países de língua inglesa e da América Latina (SOLÉ *et al.*, 2014).

Em 1995, quando foi finalizada a primeira fase do estudo, foi possível ter acesso, pela primeira vez, a dados populacionais sobre a prevalência da asma, da rinite e do eczema atópico em crianças e adolescentes brasileiros. Os dados epidemiológicos disponíveis eram restritos a amostras populacionais pequenas, principalmente de grandes centros urbanos e de instituições educacionais, sem qualquer padronização em sua obtenção, o que dificultava a sua comparação (SOLÉ *et al.*, 2014). Os resultados

obtidos com a fase I consolidaram o ISAAC como protocolo de grande valia no estudo epidemiológico das doenças alérgicas na criança e no adolescente.

Verificou-se ampla variação na prevalência de asma (1,8 a 36,7%), sendo os fatores ambientais os possíveis responsáveis. A fase II investigou esses possíveis fatores etiológicos e explorou novas hipóteses quanto ao desenvolvimento da asma e das doenças alérgicas. Além do questionário escrito (QE), foi aplicado um questionário complementar (QC) para avaliar condições de nascimento (idade gestacional, tipo de parto, exposições durante a gestação), tempo de amamentação, história familiar de doenças alérgicas, exposição ambiental no primeiro e no último ano de vida, padrão alimentar recente, esquema de vacinação, histórico de doenças infecciosas comuns na infância, dentre outros aspectos relevantes. Incluiu-se exame para dermatite flexural, teste cutâneo alérgico, avaliação da hiperresponsividade brônquica à inalação com solução salina hipertônica, coleta sanguínea e estocagem para determinação de imunoglobulina E (IgE) sérica total e análise genética. Entretanto, essa fase foi realizada por apenas alguns centros do mundo, e no Brasil, um centro participou (SOLÉ *et al.*, 2014).

A presença de sensibilização a aeroalérgenos é documentada como fator de risco para o desenvolvimento de asma. No Brasil, os alérgenos inalantes têm sido os maiores responsáveis pelas alergias respiratórias. Especificamente os ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*), os alérgenos de baratas (*Periplaneta americana*, *Blattella germanica*), alérgenos de animais domésticos (cão, gato) e de fungos são os agentes causais mais frequentes (BROZOSKI; SILVA; SANTOS, 2014).

A fase II do estudo ISAAC foi realizada em 36 centros de 22 países; 25 centros na Europa: Albânia, Estônia, França (seis centros), Alemanha (dois centros), Grécia (dois centros), Itália, Islândia, Holanda, Noruega, Portugal, Espanha (quatro centros), Suécia, Turquia e Inglaterra. Os demais 11 centros estão localizados em oito países: Brasil, China (três centros), Equador, Geórgia, Gana, Índia (dois centros), Omã e Nova Zelândia (WEILAND *et al.*, 2004). A participação desses centros foi muito variável e demorada, tendo em vista que em muitos deles a porcentagem de resposta dos estudantes atingiu valores inferiores a 50,0% para a realização dos testes cutâneos

alérgicos, dosagens de IgE específica e total no sangue e testes de broncoprovocação. Um total de 54.349 crianças entre oito e 12 anos de idade participou da fase dos questionários, aos quais pais ou responsáveis responderam de forma completa; 31.759 participaram dos testes cutâneos alérgicos e 8.951 realizaram dosagem de IgE específica. A taxa de participação oscilou entre 36,0 e 100,0% para os questionários (escrito e complementar), entre 24,0 e 99,0% para realização dos testes cutâneos alérgicos e entre 12,5 e 76,0% para a dosagem de IgE (ALVAREZ *et al.*, 2001).

Passados sete anos, em média, desde a finalização da primeira fase do estudo, os centros participantes, e outros interessados em obter dados epidemiológicos sobre doenças alérgicas na infância, participaram da fase III. O objetivo dessa nova fase foi verificar a tendência evolutiva da prevalência da asma e das doenças alérgicas na população pediátrica mundial.

De maneira geral, a análise comparativa das prevalências observadas nas duas ocasiões documentou um grau de estabilidade nos centros cujas taxas de prevalência eram elevadas (países industrializados) e persistência da elevação, naqueles países em desenvolvimento, sobretudo nos localizados na América Latina (SOLÉ *et al.*, 2007).

No estudo ISAAC fase III, na faixa etária de 13 a 14 anos, participaram 233 centros, de 97 países. No Brasil, 21 centros participaram e foram entrevistados 58.144 adolescentes. A prevalência média de asma foi de 19,0%, variando de 11,8% em Nova Iguaçu – RJ a 30,5%, em Vitória da Conquista - BA. A prevalência média de asma entre os adolescentes diminuiu de 22,7% para 19,0% (-0,4% ao ano), permanecendo porém entre as mais elevadas do mundo (SOLÉ *et al.*, 2014).

A associação entre sintomas de asma, rinoconjuntivite e conjuntivite alérgica é frequente e sintomas oculares tais como prurido, lacrimação e hiperemia podem afetar 75,0% dos pacientes com rinite e 20,0% dos asmáticos (GERALDINI *et al.*, 2013).

Embora não exista completo esclarecimento da etiopatogenia das doenças alérgicas, o conceito aceito para sua fisiopatologia é que são doenças multifatoriais, com complexidade na interação de fatores ambientais e genéticos (CARVAJAL-URUEÑA *et al.*, 2005).

Este estudo associa as respostas do QE, com os fatores ambientais, dietéticos e de características pessoais abordados no QC e com a sensibilização alérgica.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a prevalência da asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica em adolescentes de 13 e 14 anos de idade na cidade de Curitiba - PR.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a. Identificar fatores de risco associados à asma em adolescentes de 13 e 14 anos de Curitiba - PR;
- b. Verificar o perfil de sensibilização a alérgenos comuns em Curitiba - PR.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇAS ALÉRGICAS

As doenças alérgicas afetam atualmente cerca de 25,0% da população mundial. No Ocidente, estima-se que um quinto dos indivíduos apresenta alguma doença alérgica, consequente à predisposição familiar e à exposição ambiental (BARRETO; FERREIRA, 2013). As doenças alérgicas mais prevalentes são asma, rinite ou rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica, sendo a rinite a doença alérgica mais comum no mundo (CHONG NETO *et al.*, 2012).

Asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pela hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã, ao despertar. É uma doença heterogênea, com múltiplos agentes desencadeantes e potencialmente grave (GINA, 2016).

O processo inflamatório, principal fator fisiopatogênico, inicia-se precocemente, e alterações estruturais podem ser encontradas, mesmo nos casos mais leves e estáveis, nos quais já existe espessamento da membrana basal e fragilidade da superfície epitelial. A exposição a alérgenos, em muitos pacientes asmáticos, induz a uma reação alérgica na qual há degranulação de mastócitos com liberação de mediadores, infiltração de eosinófilos, lesão intersticial das paredes das vias aéreas e ativação de linfócitos T, que produzem citocinas e colaboram na perpetuação da reação inflamatória. As inúmeras células envolvidas na inflamação, por meio dos mediadores liberados, causam lesões e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autonômico (substância P, neurocinina A) e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função ciliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea. Esses mediadores podem atingir o epitélio ciliar, causando dano e ruptura. Consequentemente há proliferação de células epiteliais e miofibroblastos, presentes abaixo do epitélio, e o depósito intersticial de colágeno na lâmina reticular da membrana basal, o que explicaria o aparente

espessamento dessa membrana e as lesões irreversíveis encontradas em alguns asmáticos (KUMAR, 2001).

A asma afeta mais de 300 milhões de pessoas, sendo a doença crônica mais comum da infância e assim como outras doenças alérgicas, vem apresentando aumento em sua prevalência e gravidade em vários países na última década (GINA, 2014). Acomete pessoas de todas as idades, e a falta de controle clínico leva a hospitalizações frequentes, visitas à emergência e aumento na morbidade, gerando grande impacto na vida social e econômica dos pacientes, com piora da qualidade de vida (BAHADORI *et al.*, 2009).

Um inquérito realizado nos Estados Unidos mostrou que o impacto anual provocado pelos 2,7 milhões de crianças asmáticas resultava em 7,3 milhões de dias restritos ao leito e em 10,1 milhões de dias ausentes à escola. Cada vez mais o controle da asma assume importância como medida de interesse sanitário e econômico. Calcula-se que, na faixa etária de cinco a 14 anos, a asma seja responsável por mais de dois milhões de consultas anuais e por cerca de 37 mil atendimentos em setor de emergência, incluindo hospitalizações (BRATTON *et al.*, 2002; GERALD *et al.*, 2002; VON MUTIUS, 2000). A limitação nas atividades habituais da infância provocada por uma doença crônica aumentou de 2,6% nos pacientes menores de 18 anos, não hospitalizados, em 1969, para 6,3% em 1995. Estudo com mais de 100 mil crianças norte americanas demonstrou que a asma é isoladamente a causa mais prevalente de incapacidade na infância, respondendo pelo aumento nas faltas escolares observado nas últimas quatro décadas (NEWACHECK; HALFON, 2000).

A asma é um dos 20 principais motivos de consulta em atenção básica do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil (URRUTIA-PEREIRA *et al.*, 2016). Em 1996, foi a quinta causa de internação em todo o país, representando 4,0% do total das internações pagas e 18,0% de todas as hospitalizações por doenças respiratórias, gerando um custo de R\$ 76 milhões de reais. Em relação à idade do paciente asmático e ao número de hospitalizações, verificou-se que a predominância ocorreu entre um e 19 anos, identificando-se maior proporção de casos na faixa etária de um a quatro anos, segundo dados do SUS.

Em 2001, o SUS pagou US\$ 76 milhões pelas hospitalizações por asma, cada uma com valor médio de US\$ 215,42 (média de tempo de quatro dias), o que corresponde a 2,8% do total anual gasto (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> - acessado em 10 de julho de 2016). Em 2004, as despesas do SUS com asma ultrapassaram R\$ 106 milhões de reais (BAHADORI *et al.*, 2009).

No ano de 2011 foram registrados 160 mil internações em todas as idades, constituindo-se a quarta causa de hospitalizações pelo SUS. Em 2014, no período de janeiro a novembro, foram 105,5 mil internações originando um custo de R\$ 57,2 milhões para a rede pública de saúde – segundo dados do Sistema de Informações Hospitalares (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> - acessado em 10 de julho de 2016).

Nos adultos, os custos indiretos são representados por absenteísmo no trabalho e perda de produtividade e nas crianças relacionam-se com faltas à escola e baixo rendimento escolar (BAHADORI *et al.*, 2009). Na Inglaterra, 69% dos pais ou responsáveis de crianças asmáticas relataram que tiveram que se afastar do trabalho para cuidar de seus filhos e 13% perderam o emprego (BRAMAN, 2006).

O sistema de informação de mortalidade do departamento de informática do SUS (DATASUS) demonstrou que entre 1980 e 2005, a asma foi responsável por média anual de 2100 mortes (6/dia), com predomínio discreto de morte entre mulheres (1,54/100.000 versus 1,23/100.000). Dados da Organização Mundial de Saúde revelam que a asma leva à ocorrência de 239.000 mortes/ano no mundo (NASCIMENTO *et al.*, 2006). O valor médio da taxa de mortalidade por asma no Brasil, entre 1998 e 2007, foi de 1,52/100.000 habitantes (0,85 – 1,72) (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> - acessado em 10 de julho de 2016).

Devido à dimensão territorial do Brasil, associado a variações climáticas e de hábitos de vida, conhecer a prevalência da asma, assim como fatores de risco ou proteção em diferentes regiões é de grande relevância, visto que tal conhecimento possibilita o planejamento e a implementação de estratégias adequadas de prevenção e controle da doença, com melhor gerenciamento de recursos financeiros.

Os fatores de risco clássicos são história familiar de doenças alérgicas, sensibilização a alérgenos ambientais (incluindo aeroalérgenos), endotoxinas, produtos fúngicos e infecções respiratórias virais no início da vida (SLY PD., 2011). Entretanto esses fatores não explicam completamente a instalação e manutenção da doença. Outros fatores que vem sendo associados à prevalência de asma são sexo masculino, ter baixo peso ao nascer, tabagismo materno ou domiciliar e exposição secundária à poluição nas grandes cidades. Além disso, a asma pode ser agravada por mudanças climáticas, exposição a irritantes químicos, exercícios físicos e fatores emocionais (COELHO *et al.*, 2016).

É reconhecido que asma e rinite coexistem em substancial porcentagem de pacientes. Estima-se que mais de 50,0% dos pacientes com asma nos Estados Unidos e na Europa tenham rinite alérgica concomitantemente, com até 100% de prevalência desta comorbidade nos portadores de asma alérgica. Por outro lado, a asma tem sido encontrada em 25,0 a 50,0% dos pacientes com rinite (BOUSQUET, VAN CAUWENBERGE, KHALTAEV; 2001; CAGNANI *et al.*, 2009).

Estudos longitudinais têm indicado que há relação temporal entre o início da rinite e o da asma, onde a rinite, frequentemente, precede a asma (ANNESI-MAESANO, 1999; CORREN, 1997).

Pacientes com rinite têm apresentado manifestações mais graves de asma, resultando maior número de consultas em serviços de emergência e de hospitalizações quando comparados àqueles com asma sem rinite, acarretando maior comprometimento da qualidade de vida e maior custo com o tratamento (LUNA *et al.*, 2011).

A rinite é definida como inflamação aguda ou crônica, infecciosa, alérgica ou irritativa da mucosa nasal. A rinite alérgica é a principal doença dentre as afecções nasossinusais alérgicas da infância, e caracteriza-se por ser decorrente da reação inflamatória mediada por anticorpos IgE específicos e manifesta-se após a exposição a possíveis agentes desencadeantes ou agravantes conhecidos (alérgenos de poeira, alérgenos de fungos, de animais domésticos, pólen, fumaça de cigarro, odores fortes, poluição e mudanças ambientais de temperatura e de umidade). Caracteriza-se por

rinorreia anterior ou posterior, espirros, obstrução e prurido nasal (BOUSQUET *et al.*, 2008).

Os sintomas iniciam na infância ou adolescência e se mantêm na idade adulta. São muitas vezes negligenciados e entendidos pelos pacientes e familiares como passageiros e só recebem tratamento adequado quando alteram a qualidade de vida, como aprendizado escolar, desempenho e produtividade no trabalho (IBIAPINA *et al.*, 2008).

A rinoconjuntivite é complicação da rinite alérgica associada com asma e rinossinusite. A prevalência de rinoconjuntivite alérgica é variável de acordo com o país, época do ano e hemisférios. A estação do ano ao nascer, história familiar de alergia, exposição a alérgenos e ambientes fechados são fatores de risco independentes à doença (SILVA JÚNIOR, 2014).

As complicações atribuídas à rinite alérgica são inúmeras, como rinossinusite aguda e crônica, ocorrência de pólipos nasais, otite média, deficiência auditiva, desenvolvimento craniofacial anormal, apneia do sono, agravamento da asma subjacente e maior propensão a desenvolver asma sintomática e rinoconjuntivite (SILVA JÚNIOR, 2014).

Eczema, alergia alimentar e urticária são também encontrados concomitantes com a rinite alérgica, ou decorrentes da mesma.

O eczema atópico, também conhecido como dermatite atópica, é a doença crônica da pele mais comum na infância. É uma doença inflamatória crônica da pele, de evolução cíclica, caracterizada por períodos de melhora e de piora, que habitualmente ocorre em pacientes com história familiar ou pessoal positiva de atopia. A etiologia não foi totalmente elucidada, sendo considerada multifatorial (EICHENFIELD *et al.*, 2014; CASTRO *et al.*, 2006).

É mais frequente nos lactentes e sua prevalência e gravidade, em geral diminuem com a idade. Em lactentes e pré escolares, predomina o eczema atópico agudo (eritema, exsudação e vesiculação), acometendo principalmente couro cabeludo, face e superfícies extensoras dos membros. Nos escolares e nos adultos predomina o eczema atópico subagudo ou crônico (escoriações, liquenificação, pouca ou nenhuma

exsudação), e as lesões localizam-se preferencialmente nas flexuras, com períodos de exacerbações e remissões (CASTRO *et al.*, 2006).

Não há lesão patognomônica de eczema atópico, assim como não há teste laboratorial. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos cuja complexidade torna difícil seu emprego em estudos epidemiológicos. A evolução é crônica, porém cerca de 60,0% das crianças apresentam diminuição ou desaparecimento das lesões antes da adolescência (CAMELO-NUNES *et al.*, 2004).

Alergia ocular é um termo geral para descrever diferentes fenótipos. Conjuntivite alérgica é definida como resposta inflamatória iniciada por reações de hipersensibilidade do tipo I e/ou tipo IV após exposição a um alérgeno. A gravidade da reação alérgica se relaciona à intensidade da resposta inflamatória, à idade do paciente e aos fatores genéticos e geográficos. O diagnóstico diferencial pode ser feito de acordo com os achados clínicos, embora alguns pacientes, eventualmente, apresentem achados de mais de um tipo de conjuntivite alérgica (ONO; ABELSON, 2005).

Conjuntivite alérgica sazonal e perene representam a maioria dos diagnósticos e são causadas pela exposição da superfície ocular a alérgenos ambientais induzindo processo inflamatório, em indivíduos previamente sensibilizados. A rica vascularização da conjuntiva e sua exposição direta ao meio ambiente possibilitam que este tecido reaja imunologicamente com aeroalérgenos ocasionando sintomas alérgicos oculares (PALMER, KAUFMAN, 1995; SÁ, BECHARA, 2001).

Pacientes com alergia ocular podem apresentar prurido ocular e periocular, hiperemia, lacrimação, sensação de corpo estranho ocular, sensibilidade à luz e secreções oculares. Geralmente os sintomas são bilaterais (GERALDINI *et al.*, 2013).

Apesar de não patognomônico, prurido ocular recorrente é o sintoma mais frequente de alergia ocular, sendo o primeiro observado na conjuntivite alérgica. Embora seja leve na maioria dos indivíduos, o prurido ocular pode ser grave e até mesmo incapacitante para algumas atividades (BIELORY; FRIEDLAENDER, 2008).

Muitos dos sintomas de alergia ocular são inespecíficos como lacrimação e sensibilidade à luz. Fotofobia, queimação, olho seco, sintomas unilaterais e não associados à rinite sugerem diagnósticos diferenciais de conjuntivite alérgica (BOUSQUET *et al.*, 2008).

Hiperemia conjuntival está geralmente presente na alergia ocular. É inespecífico, com grande número de diagnósticos diferenciais. Ocorre por inflamação da conjuntiva e pode ser causada pela exposição a alérgenos, irritação por fatores ambientais inespecíficos, por agentes infecciosos, disfunção do filme lacrimal (xeroftalmia), medicamentos tópicos, autoimunidade e doenças sistêmicas (GRANET, 2008).

A sintomatologia benigna e autolimitada faz com que muitos pacientes com conjuntivite alérgica perene ou sazonal não procurem ajuda especializada, resultando em baixa prevalência dessas doenças em serviços de oftalmologia.

Estudos sugeriram o conceito de “uma única doença” para asma e rinite alérgica. Dados recentes sugeriram que a conjuntivite alérgica pode ser parte desse grupo com base no fato de que a maioria dos pacientes que sofre de rinite alérgica também se queixa de sintomas oculares (BROZEK *et al.*, 2010).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS

Define-se epidemiologia como a ciência que estuda a condição de saúde e a ocorrência de doenças na população, procurando identificar os fatores e a sua interdependência, que influenciam essas condições e ocorrências, para tornar possível que se atue sobre eles, visando melhoria das condições de saúde ou prevenção das doenças (LESER *et al.*, 1988).

É necessário conhecer a respeito de uma determinada doença na população em estudo, os seus indicadores de morbidade (número de casos) e de mortalidade (número de óbitos). A avaliação da morbidade é realizada pelos coeficientes de prevalência e de incidência, geralmente obtidos por meio de inquéritos epidemiológicos (SOLÉ; NASPITZ, 1998).

Prevalência é a fração de um grupo de pessoas que apresenta uma condição clínica ou desfecho em determinado momento. É medida pelo levantamento de uma população definida que contém pessoas com e sem a condição de interesse, em um único corte no tempo (FLETCHER; FLETCHER; WAGNER, 1996).

Os dados sobre asma, provenientes das mais variadas localidades, comprovam a importância e a dimensão dessa doença, justificando os esforços para identificar

corretamente os doentes e os fatores de risco relacionados, permitindo o melhor controle possível nas diferentes populações (ESTEVES, 1995).

Embora os esforços para se determinar a epidemiologia da asma venham ocorrendo desde os anos 60, ainda existe falta de padronização na definição dos doentes, assim como falta de método que possa ser comparado para as diferentes populações (SOLÉ; NASPITZ, 1998).

Nas duas últimas décadas observou-se com preocupação o crescimento da prevalência mundial de asma e doenças alérgicas em adolescentes.

Apesar de ser frequente e ter apresentado aumento global em sua prevalência e gravidade, ainda não há definição de consenso que englobe os diversos fenótipos da asma de crianças e adultos. A variabilidade da expressão clínica, a falta de especificidade dos sintomas e a ausência de um marcador biológico ou fisiológico patognomônico de asma tornam essas definições insatisfatórias, por serem mais descritivas do que assertivas, dificultando a investigação epidemiológica (BREDÁ *et al.*, 2009).

Associando a investigação de fatores de risco ou proteção de asma, teríamos uma visão mais ampla da doença, com a finalidade de possibilitar a redução das taxas de hospitalização, morbidade e mortalidade e proporcionar uma melhora na qualidade de vida dos pacientes (SOLÉ; NASPITZ, 1998).

É possível que a variabilidade da prevalência encontrada nas diversas regiões do mundo esteja relacionada ao estilo de vida ocidentalizado, ao desenvolvimento socioeconômico, à urbanização e ao aumento da densidade populacional, bem como às variações na natureza e na magnitude dos fatores ambientais existentes em cada localidade, destacando-se os fatores climáticos e a poluição do ar, principalmente nas áreas urbanas (MASCARENHAS *et al.*, 2016).

Vários estudos demonstraram que a prevalência, morbidade e mortalidade de asma na infância têm aumentado no mundo todo. Nos Estados Unidos, a porcentagem de indivíduos de todas as idades com asma, aumentou 75,0% entre 1980 e 1994 (SEARS, 1997; ZOBELI, 2011).

Um estudo publicado em 2013 avaliou a prevalência de asma, rinoconjuntivite alérgica e eczema na população norueguesa com aplicação de questionário em

crianças de sete a 14 anos de escolas selecionadas. Em intervalo de 23 anos, entre 1985 e 2008, as crianças foram avaliadas com relação à prevalência das doenças alérgicas nos anos de 1985 (n=4870), 1995 (n=4456) e 2008 (n=4150). Encontrou-se aumento na prevalência da asma de 7,3% em 1985 para 17,6% em 2008 e a rinoconjuntivite aumentou de 15,9% em 1985 para 24,5% em 2008 (HANSEN *et al.*, 2013).

Estudo realizado em escolas primárias da Escócia, em 1964, 1989, 1994 e 1999 sugeriu desaceleração do aumento do chiado relatado pelos pais entre 1994 e 1999. Para avaliar a prevalência, foram distribuídos questionários para 5712 crianças de sete a 12 anos, nas mesmas escolas em 2004. Os resultados mostraram uma diminuição da proporção de crianças com sibilos nos últimos três anos de 30,1% para 23,3% em crianças de sete a nove anos e de 27,6% para 25,1% no grupo de crianças de nove a 12 anos. Não houve mudança significativa na prevalência de asma em ambas as faixas etárias. Entretanto, com relação ao eczema, houve um aumento de 10,0% em ambos os grupos. As diferenças nas tendências temporais para as diferentes condições sugerem que os fatores causais para chiado e asma diferem daqueles para outras doenças alérgicas da infância (MCNEILL *et al.*, 2009).

Na Escócia, onde a prevalência de asma é uma das mais altas do mundo, foi realizado outro estudo para descrever a prevalência de asma e eczema, além de avaliar os fatores em relação à qualidade de vida e privação social das crianças com essas doenças. Dois mil, quinhentos e quarenta e nove questionários foram analisados, com prevalência de 18,7% de asma, 14,2% de sibilos nos últimos 12 meses e 21,8% de eczema. Das crianças com asma, 35,4% relataram faltas à escola por asma ou sibilos, 38,0% faltaram às aulas de educação física e 62,5% relataram distúrbio no sono. Concluiu-se que em comparação aos estudos anteriores, a prevalência de asma manteve-se inalterada, mas eczema aumentou em adolescentes. Doenças alérgicas tiveram impacto significativo sobre a frequência escolar e atividade física (AUSTIN *et al.*, 2004).

Na Suíça evidenciou-se uma prevalência de 17,0% para rinoconjuntivite e 23,0% para eczema em adolescentes (BOUSQUET *et al.*, 2001).

Com relação à alergia ocular, existem poucos dados sobre a epidemiologia. As alergias são consideravelmente subnotificadas e a incidência possui uma grande variação, dependendo da localização geográfica. Uma pesquisa realizada pelo Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia mostrou que 35,0% das famílias entrevistadas apresentaram alergias, das quais mais de 50,0% relataram sintomas oculares associados. Estimou-se que sua frequência variou de 5,0% a 22,0% da população (GERALDINI *et al*, 2013).

2.3 INSTRUMENTOS PARA ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Em estudos epidemiológicos que buscam determinar a prevalência, questionários tem sido os instrumentos mais utilizados e podem ser respondidos pelo próprio entrevistado, em questionário autoaplicável, ou aplicados à população por entrevistador devidamente treinado. São utilizados desde os anos 50 e tem sido cada vez mais aprimorados. Entretanto alguns problemas permanecem, como a falta de uma definição de asma mundialmente aceita, diagnósticos médicos muitas vezes subestimando a prevalência de asma e a variação do nível de conhecimento sobre a doença e seus sintomas, por parte dos indivíduos aos quais o questionário é aplicado. São problemas que devem ser considerados ao se comparar a prevalência de asma obtida por questionário em diferentes populações. As variações na tradução e interpretação das questões, nos diferentes grupos culturais, também devem ser consideradas. Apesar disso, um questionário padronizado é um bom instrumento para se comparar o comportamento de uma doença em diferentes comunidades (SOLÉ; NASPITZ, 1998).

Como alternativa para diminuir os problemas observados com as diferentes traduções dos questionários para os mais diversos idiomas, foi criado um videoquestionário (VQ). O VQ consiste em cinco filmes curtos em que crianças apresentam sinais de crise de asma (dispneia moderada, chiado e dispneia após exercício, chiado noturno, tosse noturna e dispneia grave). Após cada cena, perguntava-se ao espectador se ele teve quadro semelhante e com que frequência. O VQ foi aplicado a adolescentes de 13 a 16 anos de idade e a seguir, comparado ao

teste de broncoprovocação com histamina e metacolina. Concluíram que o VQ era um instrumento válido e seguro para determinar a prevalência da asma (SHAW *et al.*, 1992; KIRILLOS *et al.*, 2007).

Comparando-se o resultado do VQ, com o questionário “IUATLD *Bronchial Symptoms Questionnaire*”, elaborado em 1984, pela *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD), na Inglaterra, que também comparou o resultado do questionário com teste de broncoprovocação com histamina para sua validação, não houve diferença significativa. Ambos os questionários (VQ e IUATLD) mostraram-se superiores aos testes de broncoprovocação na determinação da asma. O fator limitante para aplicação do VQ em estudos é a necessidade de maior recurso e sofisticação operacional para a sua aplicação (SOLÉ; NASPITZ, 1998).

Devido à dificuldade operacional do VQ associada à equidade com o QE, os questionários autoaplicáveis têm sido os instrumentos mais utilizados, considerados de baixo custo, fácil aplicação em grandes populações e sem influência de fatores externos como tempo, temperatura e umidade (CASAGRANDE *et al.*, 2008).

2.4 ESTUDO INTERNACIONAL DE ASMA E ALERGIAS NA INFÂNCIA - INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD – ISAAC

Asher *et al.*, em 1990, fundaram o ISAAC, idealizado para maximizar o valor dos estudos epidemiológicos em asma e doenças alérgicas, estabelecendo método padronizado capaz de facilitar a colaboração internacional. Foram escolhidos dois países com alta taxa de mortalidade (Austrália e Nova Zelândia), e outros dois, com taxa baixa (Alemanha e Inglaterra). Após aplicação do VQ e QE, concluiu-se que é viável a comparação internacional de estudos sobre a prevalência de sintomas de asma na criança, utilizando-se instrumentos simplificados padronizados (ASHER *et al.*, 1995).

O QE é estruturado, auto aplicável e foi validado em relação à avaliação médica, apresentando sensibilidade de 0,85 e especificidade de 0,81 ao ser comparado ao diagnóstico de especialistas em pneumologia (BREDA *et al.*, 2009).

Foi o primeiro estudo elaborado para avaliar a prevalência e gravidade de asma, rinite e eczema em duas faixas etárias pediátricas, utilizando um QE reprodutível, permitindo comparações nacionais e internacionais (CASAGRANDE *et al.*, 2008).

Foram selecionadas duas faixas etárias distintas, seis e sete anos e 13 e 14 anos, por serem respectivamente as faixas etárias de maior prevalência e maior mortalidade da asma (ASCHER *et al.*, 1995).

Os pontos específicos do ISAAC foram: descrever a prevalência e gravidade da asma, rinite e eczema em crianças habitando diferentes centros e realizar comparações de países e entre eles; obter medidas basais para assessorar futuras tendências na prevalência e gravidade dessas doenças; prover estrutura para estudos etiológicos posteriores em genética, tipo de vida, cuidados médicos e do ambiente, capazes de afetar essas doenças (ISAAC, 1996).

O estudo ISAAC foi elaborado para ser realizado em três fases sucessivas e dependentes, sendo a primeira fase um estudo central compulsório elaborado para avaliar a prevalência e a gravidade da asma e de doenças alérgicas em populações selecionadas, por meio de questionário padronizado. A segunda fase, iniciada em 30 centros de 22 países, consistiu na aplicação do QE associado ao QC para investigação de possíveis fatores etiológicos, especialmente os sugeridos pelos resultados da primeira fase. O QC é constituído por questões sobre condições de nascimento (tempo de gestação, tipo de parto, exposições durante a gestação), exposição ambiental no primeiro e no último ano de vida, padrão alimentar recente, tempo de aleitamento materno, história familiar de atopia, esquema de vacinações, histórico de doenças infecciosas, contato com animais dentro e fora do domicílio, área da residência (urbana com ou sem árvores ou rural) e manejo da doença. Foram realizados exames para dermatite flexural, testes cutâneos alérgicos com bateria padronizada de aeroalérgenos, avaliação de hiperresponsividade brônquica à inalação de solução salina hipertônica, coleta sanguínea para determinação de IgE sérica total e análise genética.

A terceira fase foi uma repetição da primeira, após um período mínimo de três anos (SOLÉ; NASPITZ, 1998).

Após a padronização do questionário ISAAC, obtivemos informações importantes sobre a ocorrência da asma, etiologia e história natural (SOLÉ; NASPITZ, 1998).

Em mais de 20 anos, o ISAAC envolveu quase dois milhões de crianças, 306 centros em 105 países, com 53 idiomas diferentes, resultando em mais de 500 publicações (CHONG NETO *et al.*, 2012).

2.5 QUESTIONÁRIOS DO ESTUDO ISAAC

2.5.1 QUESTIONÁRIO PADRÃO

O QE do estudo ISAAC compreende três partes: o módulo 1, relativo à asma, inclui 8 questões; o módulo 2, relativo à rinite, inclui 6 questões e o módulo 3, relativo ao eczema, inclui 6 questões. Foi acrescentado o módulo 4, relativo à conjuntivite alérgica, que inclui 6 questões (apêndice 1).

As questões relacionadas aos sintomas oculares foram retiradas de questionário validado para o diagnóstico de alergia ocular, cujos valores dos coeficientes de sensibilidade, especificidade, Qui-quadrado, V de Cramér e Lambda foram determinados em estudo de caso controle realizado por Goulart *et al.* (2006) e aplicado previamente em escolares de Curitiba - PR (GERALDINI, 2011).

Os dados epidemiológicos incluem data de nascimento, idade, gênero, escolaridade da mãe e nível socioeconômico (renda familiar), além de dados de identificação como nome, nome da escola e telefone de contato.

As questões incluídas no QE e suas justificativas são descritas a seguir:

2.5.1.1 MÓDULO 1 – ASMA

Questão 1: “Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)?”

Baseada no “*IUATLD Bronchial Symptoms Questionnaire*”, essa questão não usa o termo “ataque de sibilância” para identificar crianças com sintomas respiratórios persistentes, sendo considerada de grande sensibilidade.

Questão 2: “Nos últimos 12 meses, você teve sibilos (chiado no peito)?”

A limitação a um período de 12 meses reduz erros de memória e torna o trabalho independente do mês de execução. Essa questão é considerada a de maior sensibilidade na avaliação de prevalência de asma.

Questão 3: “Nos últimos 12 meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?”

Essa questão é utilizada para quantificar a gravidade das crises de sibilância.

Questão 4: “Nos últimos 12 meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?”

Essa questão é utilizada para quantificar a frequência da asma.

Questão 5: “Nos últimos 12 meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de duas palavras entre cada respiração?”

O objetivo dessa pergunta é estimar a prevalência de crises agudas de asma grave.

Questão 6: “Alguma vez na vida você já teve asma?”

Essa questão avalia se houve diagnóstico médico de asma.

Questão 7: “Nos últimos 12 meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?”

Essa questão é capaz de identificar adolescentes que negaram sibilos nas questões 1 e 2.

Questão 8: “Nos últimos 12 meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?”

Como tosse noturna pode ser uma apresentação da asma, essa questão serve para aumentar a sensibilidade geral.

A questão sobre a presença de sibilos nos últimos 12 meses foi utilizada para a avaliação da prevalência de asma por reduzir os erros de memória e impedir a interferência de fatores sazonais no mês da aplicação do questionário. Foram denominados asmáticos, os adolescentes que apresentaram resposta positiva, e não asmáticos, os que apresentaram resposta negativa a essa questão. Asma grave foi definida pela presença de dificuldade de falar duas palavras entre cada respiração. O grupo controle incluiu adolescentes que negaram sibilos no período especificado.

2.5.1.2 MÓDULO 2 – RINITE / RINOCONJUNTIVITE

Questão 1: “Alguma vez na vida você já teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?”

Questão 2: “Nos últimos 12 meses, você teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?”

Essas questões mostraram valor preditivo positivo de 80,0% para identificar rinite em estudo realizado em indivíduos de 16 a 65 anos, no sudoeste de Londres (ISAAC, 1994).

Questão 3: “Nos últimos 12 meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?”

A associação com sintomas oculares fez com que o valor preditivo positivo desta questão, para a detecção de atopia entre indivíduos com rinite, fosse o mais alto (78,0%).

Questão 4: “Em qual dos últimos 12 meses, esse problema nasal ocorreu?”

Essa questão identifica indivíduos com rinite sazonal ou perene, e também é útil na avaliação de gravidade, de acordo com o número de meses em que são referidos os sintomas. As exacerbações sazonais tiveram valor preditivo de 71,0% na detecção de atopia entre indivíduos com rinite.

Questão 5: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse sintoma nasal?”

Essa questão é uma mensuração qualitativa de gravidade pouco precisa, mas se correlaciona bem com os outros indicadores de morbidade como gravidade dos sintomas relatados, interferência com atividades diárias específicas e uso de serviços médicos (ISAAC, 1992).

Questão 6: “Alguma vez na vida você já teve rinite?”

Essa questão avalia se houve diagnóstico médico de rinite.

2.5.1.3 MÓDULO 3 – ECZEMA ATÓPICO

Questão 1: “Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?”

O estudo piloto foi realizado no Reino Unido para a diferenciação de eczema atópico leve a moderado característicos, de eczemas não atópicos e outras dermatoses inflamatórias. A resposta positiva a esta pergunta foi obtida em 36 casos (100%) de dermatite atópica em pacientes com idade entre 5 a 19 anos e em 91,0% de todos os pacientes. Entretanto, a especificidade dessa questão considerada isoladamente foi de 44,0% para indivíduos de cinco a 19 anos e 48,0% para todo o grupo estudado (ISAAC, 1992).

Questão 2: “Nos últimos 12 meses, você teve essas manchas na pele (eczema)?”

Essa questão minimiza problemas de informações incompletas ou seletivas por erros de memória, de forma semelhante aos questionários de asma e rinite.

Questão 3: “Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou dos olhos?”

No estudo piloto do Reino Unido, citado anteriormente, a especificidade aumentou muito quando se considerou a localização flexural e a idade de início das lesões. Com 36 casos de dermatite atópica e 27 controles (cinco a 19 anos) essa questão demonstrou sensibilidade de 94,0% e especificidade de 81,0% (WILLIAMS *et al.*, 1999).

Questão 4: “Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?”

Questão 5: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?”

São questões que avaliam gravidade do eczema, a primeira através de cronicidade e a segunda pela morbidade.

Questão 6: “Alguma vez na vida você teve eczema?”

Visa a detecção de diagnóstico médico e permite a modificação do termo “eczema”, de acordo com termos usados nos diferentes países.

2.5.2 QUESTIONÁRIO: CONJUNTIVITE ALÉRGICA

2.5.2.1 MÓDULO 4 – CONJUNTIVITE ALÉRGICA

Esse módulo de questões foi acrescentado ao questionário para o presente estudo.

Questão 1: “Você alguma vez teve problema com coceira nos olhos?”

Essa questão apresentou baixa especificidade para diagnóstico de alergia ocular, porém alta sensibilidade (GERALDINI *et al.*, 2013).

Questão 2: “Nos últimos 12 meses, você teve problema com coceira nos olhos?”

Com a limitação do tempo para os últimos 12 meses, diminuem-se os problemas de memória e torna-se independente do mês de preenchimento do questionário. Essa questão apresentou baixa especificidade para diagnóstico de alergia ocular, porém alta sensibilidade.

Questão 3: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes você teve problema com coceira nos olhos?”

Essa questão apresentou sensibilidade de 85,4% e especificidade de 85,2% para o diagnóstico de alergia ocular quando a resposta era afirmativa para mais de três crises de prurido ocular nos últimos 12 meses.

Questão 4: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes você apresentou qualquer uma dessas alterações: sair lágrima dos olhos, dificuldade para olhar para a luz, sensação de areia nos olhos?”

Essa questão apresentou alta especificidade, porém sensibilidade de 70,8%, considerada baixa para pesquisa de prevalência de alergia.

Questão 5: “Alguma vez o problema com coceira nos olhos foi acompanhado por qualquer uma destas alterações: sair lágrima dos olhos, dificuldade para olhar para a luz, sensação de areia nos olhos?”

Essa questão foi usada para pesquisa de sintomas associados ao prurido ocular.

Questão 6: “Nos últimos 12 meses, de que forma o problema com os olhos interferiu nas suas atividades normais?”

Essa questão foi utilizada para mensurar a gravidade dos sintomas oculares. Embora pouco precisa, estudos em rinite demonstraram boa correlação entre esta pergunta e outros indicadores de morbidade, como sintomas relatados de gravidade, interferência em atividades diárias e utilização de serviços médicos (GERALDINI *et al.*, 2013).

2.5.3 QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

O QC possui 33 questões, sendo oito de antecedentes pré e pós natais, três sobre antecedentes infecciosos e imunizações e 22 questões sobre condições de moradia, tendo a finalidade de avaliar a associação entre possíveis fatores de risco e o desenvolvimento de asma (apêndice 2). As questões abordam condições de vida atuais e anteriores (primeiro ano de vida), informações sobre peso ao nascimento, idade gestacional, local do nascimento, situação socioeconômica da família, aleitamento materno, história familiar de doenças atópicas, infecções prévias, vacinação, número de pessoas que vivem na casa, existência ou não de animais domésticos dentro ou fora da casa, exposição à fumaça de cigarro, tipo de combustível usado para cozinhar, tipo de aquecimento da casa, se a casa é úmida, se há mofo nas paredes, tipos de janelas e de moradia, tipos de roupas de cama, área da residência (urbana ou rural), tipo de alimentação (consumo de frutas, vegetais, carnes, peixes, sucos ou refrigerantes) e atividade física (WEILAND *et al.*, 2004).

Esse instrumento foi traduzido e adaptado às características brasileiras pelo coordenador nacional do estudo ISAAC, Prof. Dr. Dirceu Solé e pelo Dr. Antonio Carlos Pastorino, a partir do questionário existente no estudo ISAAC fase II (SOLÉ; NASPITZ, 1998).

2.6 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS PELO ISAAC NO MUNDO

Após o início do ISAAC, o QE foi amplamente utilizado em estudos epidemiológicos de doenças alérgicas. A prevalência de asma, rinoconjuntivite e eczema atópico tem sido verificada e comparada em todo mundo.

Após conclusão da fase I, em 1996, detectou-se variações de até 20 vezes, variando de 1,9% a 34,1% para prevalência de sintomas de asma nos últimos 12 meses e 1,8% a 30,2% para “alguma vez na vida você teve asma” (diagnóstico médico). Esse levantamento envolveu um total de 366.106 adolescentes de 13 e 14 anos entrevistados, em 119 centros colaboradores, localizados em 45 países (Europa, Ásia, África, América do Norte, América do Sul e Oceania) (ISAAC, 1998).

As maiores taxas foram encontradas na Austrália, Inglaterra, Nova Zelândia, Irlanda e em alguns países latino americanos, como Brasil e Costa Rica. Europa Oriental e países como a Indonésia, Grécia, China, Taiwan e Índia tiveram as menores prevalências de asma e também de outras doenças atópicas (BREDA *et al.*, 2009).

Os centros de maior prevalência estão localizados na Austrália, Nova Zelândia e República da Irlanda, seguidos pelos centros da América do Norte, Central e América do Sul (ISAAC, 1998).

Os valores mais baixos foram documentados na República da Geórgia, Estônia, Indonésia, Grécia, China, Taiwan, Uzbequistão, Índia e Etiópia (ISAAC, 1998).

Após término da fase III, a prevalência de asma apresentou mudanças na maioria dos centros participantes (77,0%). Dos 82 centros com alterações na taxa de prevalência, 42 apresentaram aumento na prevalência e 40, diminuição.

A prevalência mundial de asma é 14,1% e a latino-americana, 15,9% (SOLÉ *et al.*, 2008).

No Irã, os questionários foram aplicados no período de maio a dezembro de 2007, com prevalência de 27,4% de asma ativa (ZOBELIRI, 2011). Na Coreia, em 1995 e no ano 2000, foi realizado a aplicação do QE e do VQ em estudantes de 68 escolas, com idades entre seis e 12 anos e 12 e 15 anos. As escolas localizavam-se em Seul e nas oito maiores cidades da Coreia. As respostas do QE mostraram prevalência de asma de 13,9% em 1995 e 12,8% em 2000, “sibilos nos últimos 12 meses” de 8,5% em

1995 e 9,3% em 2000 (sem diferença estatística), diagnóstico médico de asma de 2,7% em 1995 e 5,3% em 2000 (com diferença estatisticamente significativa) (PARK *et al.*, 2016).

Entre os centros com aumento na prevalência, encontram-se Europa Ocidental, América Latina, América do Norte, África e Europa Oriental (LEE, 2010).

Na América do Sul, 44 centros em dez países participaram do ISAAC. Na fase III, participaram 118.351 adolescentes de 13 e 14 anos, de 39 centros. Na Argentina, a prevalência de asma em Buenos Aires foi de 9,9%. Em Córdoba, 13,6%, em Neuquén, 10,2%, em Rosário 13,4% e em Salta 12,5%. Na Bolívia, Santa Cruz tem 13,5% de prevalência de asma. No Chile participaram seis centros. Em Santiago (Central), a prevalência foi de 11,7% e Santiago (Sul) de 11,1% nas fase I e 17,0% na fase III, em Chiloé 16,9%, em Punta Arenas 6,8% na fase I e 13,6% na fase III, em Valdivia 11,5% na fase I e 16,0% na fase III. Na Colômbia, três centros participaram da fase III, com prevalência de 8,5% em Bogotá, 13,8% em Cali e Barranquilla. No Equador, dois centros participaram da fase III. Quito teve 17,8% de prevalência de asma e Guayaquil, 15,5%. Assunção, no Paraguai, apresentou 19,4% de prevalência na fase I e 19,6% na fase III. Lima, no Peru, tem 19,6% de prevalência. No Uruguai, Montevideu teve 19,0% de prevalência na fase I e 17,9% na fase III, e Paysandu, 13,7% na fase III. Caracas, na Venezuela, teve 15,4% de prevalência na fase III (MALLOL *et al.*, 2000).

As marcadas diferenças que existem entre os países da América Latina e dentro do próprio país, em relação as condições socioeconômicas, culturais e ambientais, provavelmente contribuem para essas variações de prevalência (MALLOL *et al.*, 2000).

A fase III do ISAAC demonstrou variação da prevalência de sintomas nasais acompanhados de prurido ocular e lacrimação de 4,5 a 45,1%.

Quando os dados foram comparados à fase I, observou-se aumento global na prevalência de rinoconjuntivite. As razões para esta ampla variação internacional não são totalmente compreendidas (BOUSQUET *et al.*, 2001).

Na primeira fase do ISAAC, a prevalência de eczema atópico oscilou entre 0,8% na Albânia e 17,7% na Nigéria. Em estudo realizado no leste da Alemanha, houve um aumento na prevalência de atopia, que passou de 19,0% em 1991 para 27,0% em 1996,

mas sem haver diferença na prevalência de asma durante o período (CASTRO; CERCI; FERREIRA, 2010).

Na Escócia, a prevalência de eczema atópico, que era de 5,3% em 1964, aumentou para 12,0% em 1989. Na Suécia, foi relatado um aumento nas prevalências de asma, rinite e eczema no período entre 1979 e 1991 (ABERG *et al.*, 1995).

Nos Estados Unidos, alergias oculares afetam mais de 20,0% da população geral. Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* demonstraram que conjuntivite alérgica, definida como três ou mais episódios de prurido ocular e lacrimação nos últimos 12 meses afetaram aproximadamente 40,0% da população adulta americana (SINGH K, BIELORY L; 2007).

As alergias oculares apresentam associação importante com sintomas nasais. Na Suécia estimou-se prevalência de conjuntivite de 19,0% e de rinoconjuntivite alérgica em 18,0%, sugerindo uma associação de 92,0%. Mesmo em países em desenvolvimento como Uganda, a prevalência de rinoconjuntivite atinge 20,0% da população.

Possivelmente as diferenças observadas seriam decorrentes de exposições a fatores de risco e do manejo da asma. Essas observações enfatizaram a importância de estudos relacionando ambiente, modo de vida e fatores genéticos (SOLÉ; NASPITZ, 1998).

Alguns fatores ambientais atuando no início da vida e sua interação com genes específicos para atopia poderiam ser os responsáveis pelo desenvolvimento da asma (CASAGRANDE *et al.*, 2008).

Os fatores genéticos, apesar de serem importantes, não explicam as diferenças na prevalência da asma nos diversos continentes, nem o seu aumento nos últimos 40 anos, por ser um período muito curto para que alguma mudança genética tenha ocorrido. Assim, os fatores ambientais como mudanças no estilo de vida, dieta e aumento da exposição aos alérgenos intradomiciliares tem sido relacionados como potenciais determinantes da maior prevalência das doenças alérgicas (CASAGRANDE *et al.*, 2008).

A fase II do ISAAC, com aplicação de um QC sobre condições ambientais, dieta e antecedentes familiares, objetivou identificar fatores de risco responsáveis pela

variação da prevalência de asma e outras doenças alérgicas em diferentes países ou regiões de um mesmo país.

O protocolo ISAAC apresenta boa correlação com medidas objetivas de avaliação de asma e atopia, como hiperresponsividade brônquica, provas de função pulmonar, níveis séricos de IgE e sensibilização a alérgenos inalatórios (KUSCHNIR *et al.*, 2007).

2.7 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS PELO ISAAC NO BRASIL

O questionário ISAAC foi aplicado no Brasil em sua fase I, entre os anos de 1995 e 1997 em sete cidades: Porto Alegre - RS, Curitiba - PR, São Paulo - SP, Uberlândia - MG, Itabira - MG, Salvador - BA e Recife - PE. Na faixa etária de 13 a 14 anos foram incluídos 20.554 adolescentes (SOLÉ *et al.*, 2001).

No Brasil, a prevalência global de asma variou, no período de 1995 a 2002, de 21,3% para 24,4%, segundo os dados do ISAAC fases I e III. Entretanto é importante ressaltar que somente cinco centros participaram das duas fases, e para a faixa etária de 13 e 14 anos, houve redução na prevalência de sintomas de asma de 27,7% para 19,9%, mas sem variação na prevalência de diagnóstico médico de asma (14,9% versus 14,7%) (PEARCE *et al.*, 2007).

As taxas mais elevadas de asma e doenças alérgicas são observadas nos centros das regiões norte e nordeste, peculiarmente em adolescentes residentes próximos à Linha do Equador, a exceção do Sul, onde a asma também é prevalente (BARRETO; FERREIRA, 2013).

Na região norte do Brasil, a prevalência é de 19,9%. Em Belém - PA, 18,3% dos adolescentes apresentaram asma ativa e em Manaus - AM, 20,0%. Em Recife - PE, região nordeste, a prevalência foi de 19,7%, 19,1% e 19,6% nos anos de 1994, 2003 e 2012 respectivamente. Em Maceió - AL, 14,7%. Em Salvador - BA, 24,6% e Vitória da Conquista - BA, 30,5%. No Distrito Federal - DF foi de 19,5% e em Goiânia - GO, 18,5%. Na região sudeste, São Paulo - SP a prevalência foi de 23,3%, 18,7% e 21,3% nos anos de 1994, 2003 e 2012 respectivamente. Na região sul, Florianópolis - SC teve prevalência de asma de 18,8%, Itajaí - SC, 12,3% e Porto Alegre - RS, 24,7%. Em

Curitiba - PR nos anos de 1995, 2001, 2009 e 2012, a prevalência de asma foi de 18,5%, 18,9%, 20,3% e 17,6% respectivamente (SOLÉ *et al.*, 2015).

Os mecanismos que justificam essas alterações ainda não estão esclarecidos. Asma constitui grave problema de saúde pública com impacto não somente social, mas também econômico uma vez que acarreta sobrecarga aos serviços de saúde.

O Brasil é um país com dimensão continental, grande variação climática e sua população é multirracial, o que torna mais importante o conhecimento da prevalência das doenças alérgicas nas suas várias regiões. Aspectos regionais como fatores ambientais, sensibilização a aeroalérgenos e tipo de alimentação podem explicar a variação na prevalência da asma (GODINHO *et al.*, 2013).

Na primeira fase do estudo ISAAC foram estudadas mais de 700 mil crianças de seis e sete anos e 13 e 14 anos, com prevalência média de rinite variando de 1,4% a 39,7%. O estudo mostrou que aproximadamente 80,0% dos pacientes asmáticos tem rinite alérgica.

No Brasil a prevalência média de rinoconjuntivite foi de 16,2% na fase I e 15,8% na fase III. Mais especificamente ocorreram variações importantes nas diversas cidades avaliadas e a prevalência de rinoconjuntivite foi de 25,0% e 21,0% em Salvador - BA, de 11,3% e 14,2% em Recife - PE, 12,6% e 15,6% em São Paulo – SP e em Porto Alegre – RS, 17,6% e 14,2%, respectivamente nas fases I e III. Entre adolescentes de 13 e 14 anos, em Curitiba - PR, a prevalência de rinoconjuntivite nas fases I e III foi de 13,9% em 1995 e 17,2% em 2001, evidenciando aumento na prevalência (CHONG NETO *et al.*, 2012).

A asma e rinoconjuntivite são condições comumente associadas. Os principais fatores etiológicos para ambas são atopia, exposição a alérgenos dentro e fora de casa ou no trabalho, além de fatores como: variações geográficas, genética, estilo de vida, industrialização, pobreza, convívio com animais, tabagismo passivo, umidade doméstica e infecção viral durante os primeiros anos de vida (WILMER *et al.*, 2015).

No grupo de 13 e 14 anos a média de prevalência de associação dos sintomas de asma com sintomas de rinite alérgica foi de 3,4%, variando de 0,5 a 40,0%. Na fase III do ISAAC, a comorbidade de asma e eczema com rinite alérgica variou de 1,6%, no subcontinente indiano, para 4,7% na América do Norte (AÏT-KHALED *et al.*, 2009).

A coexistência de rinite como um marcador de gravidade para asma tem sido relatada em vários trabalhos que demonstram maior dificuldade no controle da asma e custos mais elevados com o tratamento quando as duas condições encontram-se associadas (PRICE *et al.*, 2005; THOMAS *et al.*, 2005; MAGNAN *et al.*, 2008).

Um estudo seguindo o protocolo ISAAC, realizado em São Paulo - SP, em 2005, evidenciou frequência significativamente maior de relato de “quatro ou mais crises de sibilos no último ano”, “distúrbio no sono devido a sibilos”, “crises de sibilos limitando a fala” e “broncoespasmo induzido por exercício” em adolescentes com a comorbidade asma-rinite, em relação aos adolescentes com asma isolada (LUNA *et al.*, 2011).

A partir do momento em que os portadores da associação asma e rinite tem maior risco de exibir manifestações mais graves de asma, torna-se necessário otimizar o tratamento da rinite, mantendo a doença controlada, prevenindo o desenvolvimento de suas formas graves, reduzindo a busca por serviços de emergência e as internações devido a asma (LUNA *et al.*, 2011).

Com relação ao eczema atópico, os centros participantes da fase I encontraram uma prevalência que variou de 10,0% em Curitiba - PR e 14,0% em São Paulo - SP, valores esses considerados intermediários (CASTRO *et al.*, 2006).

Em São Paulo - SP, após aplicação do QE em 1996 e 1999, verificou-se que a prevalência entre os adolescentes de 13 e 14 anos, de diagnóstico médico de eczema atópico foi de 14,0 e 15,0% respectivamente. Ao considerarmos resposta afirmativa à questão que considera manchas com coceira em dobras, verifica-se 4,8% em 1996 e 4,6% em 1999, evidenciando que outras formas de eczema podem estar sendo diagnosticadas em pacientes atópicos (CAMELO-NUNES *et al.*, 2004).

O encontro de variações acentuadas nas taxas de prevalência observadas em diferentes áreas de um mesmo país e habitadas por populações de etnia semelhante sugere que fatores ambientais são críticos na expressão da doença. Entre os fatores implicados, as modificações no padrão alimentar ou no metabolismo tem sido estudados (CAMELO-NUNES *et al.*, 2004).

Ellwood *et al.* (2001), utilizando a base de dados do ISAAC fase I, verificaram uma relação direta e inversa entre as taxas de prevalência de doenças atópicas e o

aumento no consumo de cereais e arroz, de proteínas de cereais e nozes, de amido, assim como de vegetais.

O questionário do estudo ISAAC não abordou o diagnóstico de conjuntivite alérgica. Existem poucos dados sobre a epidemiologia da alergia ocular devido a subnotificação. Os sintomas são pouco valorizados pelo médico que apesar de questionar o paciente sobre queixas oculares e anotar no prontuário, muitas vezes não relata o diagnóstico. No questionário ISAAC a questão três do módulo de rinite identifica a presença de sintomas oculares associados à rinite: “nos últimos 12 meses o problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?”, ou seja, associa a alergia ocular à rinite. No grupo de estudo *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) utilizam-se como sintomas norteadores para o diagnóstico de conjuntivite alérgica, o prurido e a congestão (SOUZA *et al.*, 2010).

Devido à dificuldade de separar a prevalência de conjuntivite alérgica da prevalência de rinoconjuntivite, alguns estudos utilizaram um questionário específico para alergia ocular. Em Curitiba - PR, estudo realizado com 3120 adolescentes, associando algumas questões sobre alergia ocular ao questionário padrão ISAAC, encontrou uma prevalência de 20,7% de sintomas de alergia ocular. Entre os adolescentes, 51,0% relatou prurido ocular e 74,0%, lacrimejamento ocular. O risco de um adolescente com alergia ocular apresentar asma e rinite concomitante é de 95,0%, sendo que essas doenças interferem gravemente nas atividades diárias em até 30,0% dos casos (GERALDINI *et al.*, 2013).

2.8 FATORES ASSOCIADOS À ASMA

Apesar do crescimento globalizado da prevalência de asma, evidenciou-se maior aumento nos países latino-americanos, africanos e em parte da Ásia. Estes dados sugerem que mudanças nos hábitos de vida ocidental poderiam ser determinantes no desenvolvimento de doenças alérgicas (PEARCE; DOUWES, 2006; BJÖRKSTÉN *et al.*, 2008).

Os fatores de risco associados às doenças alérgicas podem estar ligados ao indivíduo ou ao ambiente. Entre os fatores ligados ao indivíduo, destacam-se a

predisposição genética, presença de atopia, raça e gênero (FERRAZ *et al.*, 2011). Asma é doença genética complexa, com vários fenótipos e amplamente atribuída à interação do ambiente e de múltiplos genes (BLUMENTHAL *et al.*, 2005). Apesar de ter natureza hereditária, a hereditariedade da doença não segue os padrões mendelianos clássicos. Diversos estudos de família evidenciaram forte padrão de agregação familiar, mas a genética da doença é poligênica com interação de fatores ambientais (PINTO; STEIN; KABESCH, 2008). A maioria dos genes associados à asma participa da síntese da IgE, dos mecanismos envolvidos na inflamação alérgica e/ou na hiperreatividade de órgãos e células (BOYCE *et al.*, 2009). Vários estudos determinaram mais de uma dezena de regiões genômicas e mais de trinta genes associados à asma e à atopia (BUSCH, 2008). Os genes mais frequentemente envolvidos nessa associação são: 5q31-32, 6p21, 11q12-13, 16p11-12 e 20p13. Em 2008, outro gene de suscetibilidade à asma (ORMDL3) foi identificado, considerado determinante crítico para asma (BUSCH, 2008). Resultados de estudos sobre associação dos polimorfismos C-509T e T869C do gene fator de crescimento transformador - $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), localizado no cromossoma 19q13, são controversos, de modo que alguns estudos encontraram associação positiva e outros, negativa. A proteína TGF- $\beta 1$ é uma citocina multifuncional que está aumentada no fluido do lavado brônquico de asmáticos; ela é importante no crescimento, na transformação e no reparo de tecido, fibrose e modulação de resposta imunoinflamatória (FARIA *et al.*, 2008). O gene CD14 está localizado no cromossoma 5. O polimorfismo C-159T tem sido associado a alterações de CD14 e IgE em várias populações de diferentes etnias. O CD14 é um receptor multifuncional, sendo expresso na superfície de monócitos, macrófagos e neutrófilos ou solúvel no soro. É o principal receptor de lipopolissacarídeos ou endotoxinas inaladas, potentes indutoras da inflamação pulmonar, e pode ativar o sistema imune e promover a diferenciação de Th1 e/ou supressão de Th2 (FARIA *et al.*, 2008). Alterações na expressão CD14 parecem ser importantes, sobretudo na asma alérgica, e essa expressão é regulada, ao menos parcialmente, pelo gene. O gene interleucina 4, localizado no cromossoma 5q31, também tem sido associado com atopia (MARSH *et al.*, 1994).

No Brasil, em estudo com 88 pacientes portadores de asma atópica persistente (27 leves, 23 moderados e 38 graves) e com 202 indivíduos saudáveis, Faria *et al.*

(2008) encontraram uma associação entre os polimorfismos T869C (TG- β 1), C-159T (CD14) e Va/Va (IL-4R) e asma grave. Nenhuma associação foi encontrada com os polimorfismos C- 509T (TG- β 1), C-590T (IL4) e S_2 (ADAM33).

Entre os fatores ambientais destacam-se a exposição domiciliar aos alérgenos (animais, ácaros, baratas, entre outros), infecções respiratórias e parasitárias, vacinação, via de parto, tamanho das famílias, exposição a agentes poluentes (poluição ambiental, fumo) e dieta (PASTORINO, 2005).

Com as modificações ambientais ocorridas nas últimas décadas, especialmente em relação as infecções infantis, dieta e o ambiente onde as crianças e adolescentes frequentam, observou-se que muitos fatores que existiam anteriormente deixaram de ser importantes e outros, se tornaram mais evidentes. Programas mais eficientes de saúde pública, maior cobertura vacinal, melhoria nos hábitos de higiene, mudanças no padrão da dieta, predomínio da vida urbana sobre a rural, acesso à água potável, melhoria das condições sanitárias, maior uso de antibióticos, diminuição do tamanho da família e redução na exposição a infecções nos primeiros anos de vida parecem estar relacionados à maior prevalência das doenças atópicas. Ao que tudo indica, o impacto desses fatores é decisivo à maturação do sistema imune inato, com influência para o desenvolvimento de uma resposta imunológica predominantemente de linfócitos Th2 (ROMAGNINI, 2000).

Vários centros começaram a realizar estudos sobre a prevalência de asma e seus sintomas em suas populações. O objetivo foi verificar se histórico familiar de alergia, tabagismo passivo e ativo, contato com animais, poeira e mofo tinham relação com prevalência de asma, além de investigar se existiam diferenças entre prevalência e gravidade da asma em zonas urbanas e rurais.

Com relação aos fatores de risco, estudo realizado em Montes Claros - MG, relatou que os casos de asma estavam relacionados à frequência ao jardim da infância, tabagismo intradomiciliar, antecedente familiar e também a fatores relacionados ao sistema imunológico como rinite e resposta positiva ao teste cutâneo alérgico (TCA) (COELHO *et al.*, 2016).

Em estudo semelhante desenvolvido em adolescentes (13 e 14 anos), realizado em São Paulo - SP, utilizando método ISAAC, Pastorino *et al.* (2005) encontraram como

fatores de risco nessa faixa etária: prematuridade, rinite, eczema em locais característicos, positividade para o TCA, mãe atópica e como fator de proteção o consumo de vegetais cozidos.

Nos municípios de Tubarão e Capivari de Baixo, em Santa Catarina, os fatores de risco encontrados para adolescentes de 13 e 14 anos, foram: sexo feminino, qualquer familiar com asma, pai com asma, mãe com asma, moradia alugada e fumante intradomiciliar (BREDA *et al.*, 2009).

Estudo realizado com 672 crianças nascidas em maternidades públicas e privadas em Feira de Santana – BA concluiu que fatores socioeconômicos maternos não estiveram associados à asma, entretanto o menor número de pessoas que dormem no quarto com a criança, tabagismo materno na gestação e pneumonia alguma vez, constituíram fatores de risco ambiental associados à asma (BRANDÃO *et al.*, 2014).

Existem evidências em relação à associação de asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica. Acredita-se que as doenças alérgicas são sistêmicas e expressas diferentemente em cada órgão, dependendo da interação dos aspectos genéticos com o ambiente (GERALDINI *et al.*, 2013).

Evidências epidemiológicas têm demonstrado a estreita relação entre rinite e asma, de forma que os mesmos alérgenos podem atuar para o desencadeamento das duas doenças numa via bidirecional, ou seja, tanto a estimulação do nariz desencadeia sintomas pulmonares, quanto o estímulo do pulmão provoca respostas no nariz. Sabe-se que pacientes sensibilizados a aeroalérgenos podem exibir sintomas decorrentes da exposição a estes alérgenos em diversas mucosas, incluindo a conjuntiva (PASTORINO, 2005; GERALDINI *et al.*, 2013).

O conceito de marcha atópica apresenta o curso natural das doenças atópicas, caracterizado por uma sequência típica de progressão de sinais clínicos de eczema atópico, asma e rinite alérgica, com predomínio de alguns sintomas mais do que outros (PASTORINO, 2005).

A associação entre asma, rinite e eczema atópico foi estudada pelo ISAAC, tendo sido descrita variações mundiais da prevalência da associação entre pelo menos duas dessas doenças de 0,3% a 18,5%. Foram descritas associação de asma e rinoconjuntivite em 3,4% dos adolescentes, associação de rinoconjuntivite e eczema

atópico em 1,3%, associação de asma e eczema atópico em 1,2% e associação entre as três doenças em 1,3%. Analisando os dados brasileiros obtidos no ISAAC III verificamos que a associação entre asma e rinite foi elevada, assim como com a rinoconjuntivite. A presença de rinite e rinoconjuntivite atual foi associada a risco elevado de desenvolver asma, e asma de maior gravidade (SOLÉ *et al.*, 2011). Tal fato fica mais evidente quando a dermatite atópica se associa à rinite (SOLÉ *et al.*, 2005).

Alguns autores relataram que mais de 80,0% dos asmáticos têm rinite alérgica e 10,0 a 40,0% dos pacientes com rinite têm asma. Embora a asma e a rinite alérgica afetem órgãos distintos, o conhecimento sobre o mecanismo básico das respostas imunológicas envolvidas nas doenças alérgicas respiratórias e a frequente concomitância dessas doenças estabeleceram o conceito de uma via aérea, uma doença (GRADMAN, J., WOLTERS, OD, 2006; BOUSQUET *et al.*, 2008; GARCIA-MARCOS *et al.*, 2014). Segundo a iniciativa ARIA, asma e rinite devem ser vistas como uma doença única, considerando-se a elevada frequência da associação entre ambas (BROZEK *et al.*, 2010). Nesse documento a conjuntivite alérgica passou a ser considerada como parte do novo conceito de “doença alérgica única”, e seu papel como comorbidade da rinite e da asma foi bem definido (BOUSQUET *et al.*, 2008).

Prurido, congestão e lacrimejamento são sintomas oculares comuns a quase todas as formas de conjuntivite alérgica, além de serem usados nos protocolos de pesquisa e diretrizes (BIELORY, 2007). Apesar de não patognomônico, prurido ocular recorrente é o sintoma mais frequente da alergia ocular. No estudo ISAAC uma pergunta identificava a presença de sintomas oculares associados à rinite: “nos últimos 12 meses o problema em seu nariz foi acompanhado de prurido ocular e lacrimejamento?” e no estudo ARIA utilizou-se como sintomas norteadores para o diagnóstico da conjuntivite alérgica o prurido e a congestão (BJÖRSTÉN *et al.*, 2008; BOUSQUET *et al.*, 2008). Mais de três episódios de prurido ocular nos últimos 12 meses foram preditivos de alergia ocular com sensibilidade de 85,4% e especificidade de 85,1% (GOULART *et al.*, 2006).

A prevalência de alergia ocular possui uma grande variedade entre as áreas geográficas não apenas devido às diferenças genéticas e aos fatores ambientais, mas

também devido à falta de padronização na avaliação dos sintomas oculares por meio de métodos validados (GERALDINI *et al.*, 2013).

Alérgenos presentes no ambiente são inócuos para a maioria das pessoas. No entanto, no indivíduo geneticamente predisposto, exposição a fatores ambientais determina a expressividade da doença, caracterizada pela hiperreatividade a determinados antígenos. O diagnóstico de atopia baseia-se na história clínica, tendo suporte na confirmação da presença de anticorpos IgE específicos por meio do TCA ou métodos *in vitro*, como o RAST (*Radio Allergosorbent Test*) (HOLGATE; LACK, 2005).

O TCA é o método mais empregado para o diagnóstico etiológico de doenças alérgicas, sobretudo causadas por aeroalérgenos, por ser prático e com melhor custo benefício para esta finalidade. É o exame padrão-ouro na avaliação da sensibilização alérgica e quando utilizado no diagnóstico precoce de atopia é um forte preditor para o desenvolvimento de doenças alérgicas como asma, eczema atópico e rinite alérgica (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2009).

É um exame de fácil execução e os resultados são imediatos, ideal para estudos transversais. Permite estudar *in vivo* a sensibilização alérgica através de uma reação de hipersensibilidade mediada por anticorpos IgE, tal como ocorre clinicamente nas doenças alérgicas (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2009). Avalia a degranulação e liberação de mediadores dos mastócitos e basófilos, após ligação de anticorpos IgE específicos para o aeroalérgeno testado, presentes no local da aplicação, traduzidos pela formação de edema, eritema e prurido. A produção desses anticorpos e o desenvolvimento de atopia ocorre após captura do antígeno por células apresentadoras de antígenos, sua apresentação aos linfócitos T *helper* (específicos para esse antígeno) ou linfócitos B de memória (indutores da produção de IgE por linfócitos B de memória antígeno-específicos). Deste modo, o TCA constitui uma das melhores ferramentas para avaliação da prevalência de atopia (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2009).

O desenvolvimento de asma está frequentemente associado à sensibilização atópica (como manifestação de rinite e eczema). Coelho *et al.*, (2016) relataram que a chance de desenvolvimento de asma foi de 2,48 vezes maior em crianças com TCA positivo. Sears *et al.*, (2003) relataram que o risco de persistência da asma aumenta com a sensibilização a alérgenos, a gravidade da doença, o tabagismo e sexo feminino.

2.9 FATORES ASSOCIADOS À DIMINUIÇÃO NA PREVALÊNCIA DE ASMA

Vários programas foram desenvolvidos e implementados para melhorar o diagnóstico e tratamento da asma, o que justificaria diminuição na asma aguda e aumento no diagnóstico médico de asma. A estratégia de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes da Infância, que vem sendo preconizada nos últimos anos pelo Ministério da Saúde, em consonância com as recomendações da Organização Pan-Americana da Saúde, contém um módulo direcionado para o atendimento de pacientes de 2 meses até 4 anos de idade com possíveis quadros bronco-obstrutivos, incluindo a asma (Ministério da Saúde/ Organização Pan-Americana da Saúde, 2003). Mediante um programa teórico prático de treinamento dos profissionais de saúde, baseado em um protocolo simplificado de ações, o objetivo é auxiliar o pediatra no manejo desses casos.

O Ministério da Saúde, por meio da Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária, instituiu o Dia Nacional da Asma (21 de junho) e, em nove de dezembro de 1999, com o apoio das sociedades brasileiras de especialidades (Pneumologia e Tisiologia, Pediatria, Alergia e Imunopatologia e Clínica Médica), estabeleceu um plano nacional de ação preventiva contra a asma (Plano Nacional de Controle da Asma), incluindo instruções aos pacientes e seus familiares para conduzir o tratamento em casa e na escola (Ministério da Saúde/Portaria nº 1394/1999). Algumas medidas fundamentais propostas pelo Plano Nacional foram treinamento de profissionais de saúde, criação de sistema de referência e contra referência, padronização terapêutica e disponibilidade de medicamentos inalatórios e insumos. Os objetivos a serem atingidos a partir da implantação do plano seriam a redução do atendimento de emergência, de hospitalização, do consumo de oxigênio, do uso de equipamentos de nebulização, dos custos de medicamentos e do absenteísmo escolar e no trabalho (CAMARGOS; PROFETA, 2002).

A literatura já mostrou que programas educativos sobre o uso correto das medicações e controle dos fatores desencadeantes da asma, associados ao acompanhamento ambulatorial, reduziram significativamente as visitas dos pacientes aos serviços de emergência e hospitais (OLIVEIRA *et al.*, 1999). Após revisão da

literatura foram identificados 14 estudos brasileiros sobre educação em saúde na asma brônquica, com bons resultados relacionados à diminuição de atendimento em serviços de emergência e internação hospitalar, maior adesão ao tratamento e melhora do conhecimento por parte dos pacientes e suas famílias. Concluiu-se que estudos brasileiros de educação em saúde sobre asma são escassos, tanto em base de dados nacionais, como internacionais, necessitando de maiores pesquisas nesta área para ampliação das produções científicas e dos materiais para consulta dos profissionais de saúde e da população (KUBO, AV; NASCIMENTO, EN; 2013).

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal em uma população de adolescentes de 13 e 14 anos de idade, matriculados nas escolas públicas e particulares de Curitiba – PR.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Estudo realizado na cidade de Curitiba - PR, no período de maio de 2012 a novembro de 2015. Curitiba é a capital do estado do Paraná, um dos três estados que compõem a região Sul do Brasil. Tem uma área de 434.967 km² e situa-se a 934 metros de altitude, a aproximadamente 110 quilômetros do Oceano Atlântico. O clima é subtropical, com temperatura média no verão de 21 graus e no inverno de 13 graus e o índice pluviométrico médio é de 1500 mm/ano. Tem aproximadamente 1.900.000 habitantes e é o município mais populoso do estado, segundo o último levantamento do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2015 (<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=410690> - acessado em nove de outubro de 2016).

Os questionários escritos foram entregues aos alunos nas escolas, junto com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice 3), pela pesquisadora, respondidos naquele momento e recolhidos pelas professoras ou pelos acadêmicos de medicina que auxiliaram nessa etapa da pesquisa. Os questionários complementares foram enviados para casa para serem respondidos pelos pais ou responsáveis. O TCA foi realizado na própria escola, pela pesquisadora.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O grupo de sujeitos analisado foi composto de adolescentes matriculados em escolas públicas ou particulares, cursando o oitavo ou nono anos do ensino fundamental, que correspondem à faixa etária de 13 e 14 anos.

3.4 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

3.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Adolescentes de 13 e 14 anos, matriculados nas escolas públicas e particulares de Curitiba - PR.

3.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os adolescentes que não consentissem em participar do estudo, assim como questionários rasurados ou danificados que não permitissem avaliação das respostas e questionários com falta de resposta à questão 2 do módulo asma ou com mais de 20,0% das questões deixadas em branco.

3.5 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Em estudos populacionais, para se detectar diferenças de prevalência da ordem de 2,0%, é necessária uma amostra de 3000 indivíduos para que se tenha um poder de estudo de 90,0% e um índice de significância de 1,0%. Assumindo perdas de aproximadamente 10,0%, um número mínimo de 3300 escolares deveria ser atingido para que um número superior a 3000 questionários fossem analisados.

No último censo escolar, realizado em 2012, havia 477 escolas de ensino fundamental, distribuídas da seguinte forma: 178 escolas públicas municipais, 151 públicas estaduais, 147 escolas privadas e uma escola pública federal. Dos 234.215 alunos matriculados, 23,6% estudavam em escolas privadas. Todas as escolas que

tinham salas de aula de oitavo e nono anos foram selecionadas para participar do estudo.

As escolas públicas e privadas foram ordenadas alfabeticamente e numeradas de um a 477 em uma tabela no Microsoft Word®. Foi gerada no Microsoft Excel® uma planilha de números randômicos de 477 números. A ordem numérica estabelecida por essa tabela foi utilizada para selecionar as escolas sucessivamente até atingir o número de alunos previsto para o estudo. As escolas randomizadas foram convidadas a participar através de contato telefônico com o diretor ou pedagogo responsável. As escolas que participaram estão listadas no apêndice 4, assim como o número de questionários devolvidos e o número de questionários respondidos corretamente.

Para o cálculo da amostra dos subgrupos asma ativa e não asmáticos que responderam ao QC, foram selecionados dois controles para cada caso, supondo que a prevalência para cada fator de risco relacionado à asma seria de 20,0% no grupo controle, com Odds ratio (OR) de 1,5, erro alfa de 5,0% e poder de teste de 85,0%. Dessa forma, a amostra necessária foi definida por 80 casos de asma ativa e 160 controles.

3.6 DEFINIÇÕES DAS PERGUNTAS UTILIZADAS COMO CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE ASMA, RINOCONJUNTIVITE, ECZEMA ATÓPICO E CONJUNTIVITE ALÉRGICA

A definição da doença geralmente provém de perguntas simples ou da associação de algumas delas. Seguindo esse princípio, a prevalência das doenças alérgicas pode apresentar grande variabilidade, dependendo do critério utilizado para sua definição.

A questão de maior significância na avaliação da prevalência de asma foi a de número dois do questionário relativo à asma: “Nos últimos 12 meses, você teve sibilos (chiado no peito)?”. Resposta afirmativa a essa questão classifica o adolescente para o grupo asma ativa e resposta negativa para o grupo controle.

No módulo rinoconjuntivite, foi considerada a questão três, relacionada aos sintomas nasais associados a lacrimejamento e coceira ocular nos últimos 12 meses, com resposta afirmativa para o grupo rinoconjuntivite e resposta negativa para o grupo

controle e para a definição de rinite, foi usada a questão dois: “nos últimos 12 meses você teve problemas com espirros, ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal quando não estava resfriado?”.

No módulo eczema atópico, a questão três relacionada com manchas na pele no último ano, em locais característicos de dobras, foi considerada para o grupo de eczema atópico.

No módulo conjuntivite alérgica, a questão três, com resposta afirmativa para mais de três crises de prurido ocular nos últimos 12 meses foi considerada para definir o grupo de pacientes com conjuntivite alérgica.

3.7 MÉTODO DE APLICAÇÃO DOS INSTRUMENTOS DE PESQUISA

Os responsáveis pelas escolas selecionadas (diretores ou pedagogos) foram contatados por telefone e foi agendada uma visita pela pesquisadora, para apresentação do estudo, assim como entrega das cartas de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas, da Universidade Federal do Paraná (anexo 1) e da Secretaria de Estado da Educação (anexo 2). Após a concordância, foi entregue aos alunos uma carta que deveria ser entregue aos pais, informando o conteúdo da pesquisa e a participação voluntária (apêndice 5).

Em data previamente agendada pela escola, geralmente no início da primeira aula daquele período, a pesquisadora acompanhada pelo professor responsável, entregava os questionários a todos os alunos e explicava sobre o estudo e como o questionário deveria ser respondido. O tempo de preenchimento previsto foi de dez a 15 minutos. Os QE não foram revisados no momento da entrega, para evitar atrasos nas aulas, mas esse fato ocasionou exclusão de um maior número de questionários devido ao preenchimento incorreto ou não preenchimento.

Todos os pais ou responsáveis dos adolescentes que responderam o QE foram convidados a responder o QC, através de uma carta com explicações dessa etapa do estudo e orientações sobre o TCA. Aqueles que tiveram interesse em participar dessa etapa, deveriam preencher o QC e assinar o TCLE (apêndice 6), retornando para a escola no prazo de sete dias.

Após recebimento do QC e do TCLE corretamente preenchidos e assinados pelos pais ou responsáveis e pelo aluno, o TCA foi realizado na escola. Todos os TCA foram realizados pela pesquisadora. Os adolescentes receberam o resultado do teste, assim como uma carta explicativa a respeito dos resultados encontrados.

3.8 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO

O TCA foi realizado por meio da introdução, por punção com lanceta estéril, *ALK Sterile Disposable*, de pequena quantidade de alérgenos, marca IMMUNOTECH, na epiderme da superfície volar do antebraço, a uma distância de 3 cm da fossa cubital e de 5 cm do punho. A gota foi aplicada com intervalos de pelo menos 3 cm após antisepsia com álcool 70,0% e posterior secagem da área. Foi utilizada solução glicerinada de histamina (10mg/mL) e soro fisiológico 0,9% como controles positivo e negativo respectivamente.

Após 15 minutos, mediu-se a pápula induzida pelas substâncias avaliadas. Foram considerados positivos os testes que expressaram pápula com diâmetro ortogonal médio (maior diâmetro da pápula e o perpendicular no seu ponto médio) igual ou superior a três milímetros (3 mm), na presença de controle negativo igual a zero e controle positivo maior ou igual a 3 mm.

Os extratos padronizados da FDA *allergenic*[®] para aeroalérgenos utilizados foram: duas espécies de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* 800 URC e *Blomia tropicalis* 800 URC), mistura de pólen (pólen de gramíneas mix 400 µgP/mL), epitélio de cães (*Canis familiaris* 400 µgP/mL), epitélio de gatos (*Felis domesticus* 400 µgP/mL), mistura de fungos (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* 400 µgP/mL) e baratas (*Periplaneta americana*).

Os extratos testados foram armazenados em frascos de 2 mL produzidos pela FDA *allergenic*[®] e transportados em recipiente térmico mantido em refrigeração entre 2 e 10 graus Celsius.

Os valores das pápulas de cada alérgeno e dos controles positivo e negativo foram anotados em folhas individuais para cada adolescente.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP-SH) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em reunião realizada no dia 30 de março de 2010, sob registro 2156.051 / 2010 – 03.

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos, foi obtida a autorização da Secretaria Estadual de Educação, sob protocolo número 11.485.420-4.

O pais ou responsáveis pelo adolescente foram informados de forma clara e detalhada sobre os objetivos do estudo, benefícios e riscos esperados, e o caráter voluntário da participação, bem como deixada aberta a possibilidade de recusar a participação do adolescente a qualquer momento.

O termo de assentimento é um documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais. A resolução 466/12 em seu capítulo II - dos termos e definições, no subitem II.24 exige o termo de assentimento. Essa resolução passou a vigorar em 12 de dezembro de 2012. O presente estudo foi aprovado pelo CEP-SH em março de 2010, seguindo as normas da resolução 196/96.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados do QE, QC e TCA foram digitados em planilha eletrônica *Microsoft Excel*[®].

Para análise das diferenças entre as proporções foi utilizado o teste do chi-quadrado (valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo) e teste exato de Fisher. As diferenças de média e desvio padrão foram verificadas utilizando-se o teste paramétrico *t de Student*.

Para verificação de associação dos fatores relacionados à presença de asma, foi realizada análise univariada (valor de odds-ratio e seu respectivo intervalo de confiança), onde aquelas com valores de $p > 0,2$ foram descartadas. Para verificar quais

variáveis estavam associadas à asma de maneira independente, foi realizada análise multivariada com inclusão das variáveis com valores de $p < 0,2$.

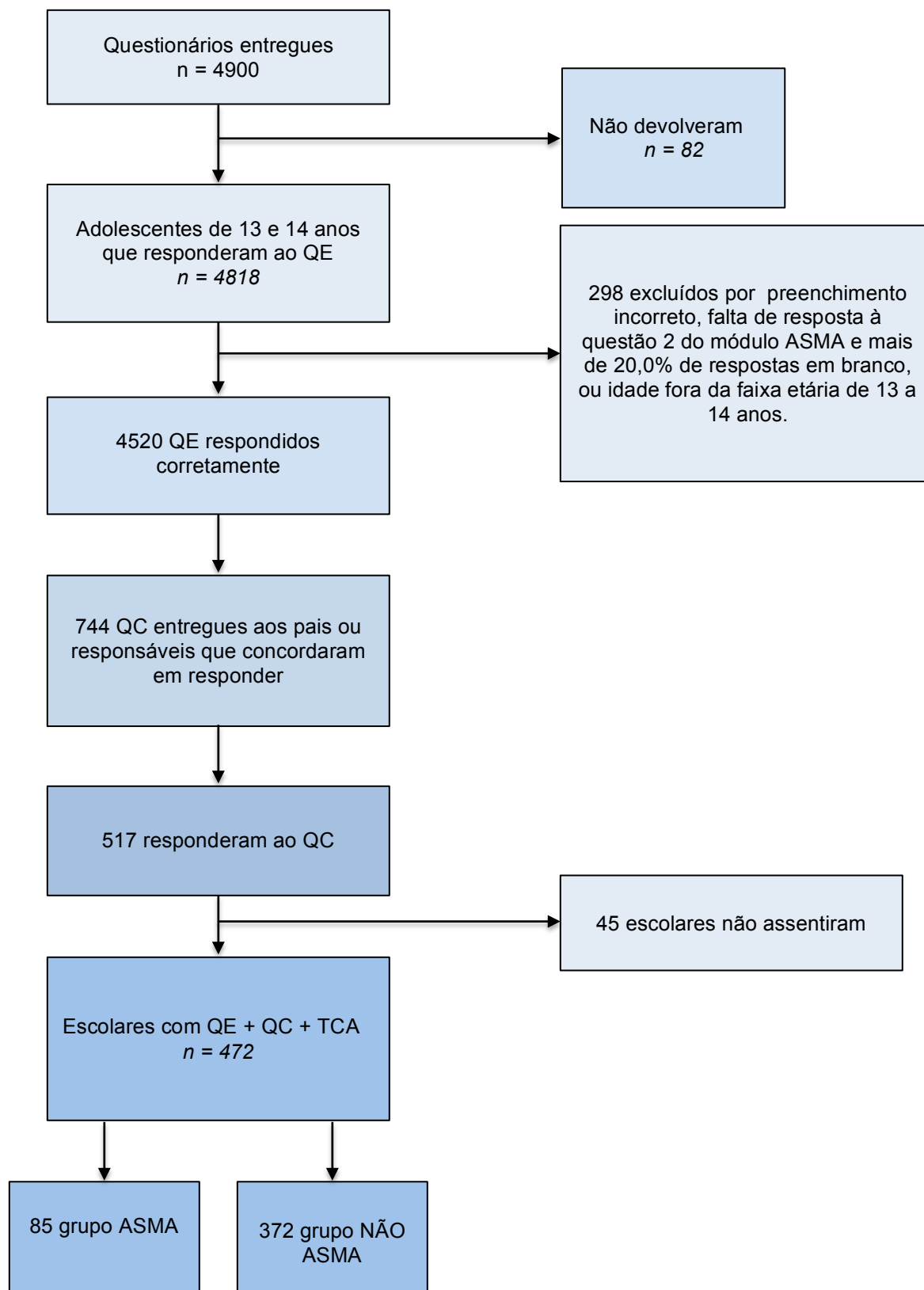
4 RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO

Foram entregues 4900 questionários, sendo que 82 alunos não devolveram os questionários. Dos 4818 questionários devolvidos preenchidos, 298 (6,1%) foram excluídos por faixa etária incorreta ou preenchimento incorreto: falta de resposta à questão 2 do módulo asma e/ou mais de 20,0% de respostas em branco.

Participaram 4818 escolares de 13 e 14 anos, provenientes de 42 escolas da rede pública e particular de Curitiba - PR, respondendo ao QE. Destes 517 responderam ao QC e 472 realizaram o TCA (figura 1).

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DA POPULAÇÃO DO ESTUDO



4.2 ESCOLAS SELECIONADAS

Das 477 escolas com turmas de oitavo e nono anos, quarenta e duas (8,8%) escolas foram incluídas no estudo. A listagem destas escolas e seus respectivos números de participantes estão apresentados no apêndice 4.

4.3 TAXA DE RETORNO

Foram entregues 4900 questionários, sendo que 82 alunos não devolveram os questionários. Foram excluídos 298 questionários por preenchimento inadequado. A taxa de QE válidos foi de 92,2%. Os questionários excluídos apresentavam-se em branco ou rasurados, ou com faixa etária diferente da solicitada. Foram analisados 4520 questionários.

4.4 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA

Dos 4520 alunos incluídos, 2129 (47,1%) foram do gênero masculino.

4.5 PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS ALÉRGICOS

Dentre esses adolescentes, 789 (17,5%) tinham asma ativa, 909 (20,1%) rinoconjuntivite, 265 (5,9%) eczema atópico e 700 (15,5%) conjuntivite alérgica.

4.5.1 PREVALÊNCIA DE ASMA E SINTOMAS ASSOCIADOS

Resposta afirmativa para sibilância alguma vez na vida foi assinalada por 1772 alunos (39,2% da amostra). Setecentos e oitenta e nove alunos apresentaram sibilos nos últimos 12 meses (17,5%) (tabela 1).

Com relação à gravidade da asma, 123 (2,7%) adolescentes tiveram 4 ou mais crises, 136 (3,0%) apresentaram sibilos durante o sono mais de quatro vezes na semana e 187 alunos (4,1%) relataram limitação da fala por sibilos no último ano.

Quinhentos e noventa e cinco alunos (13,2%) responderam afirmativamente à questão: “Você tem asma?”, relacionada ao diagnóstico médico de asma.

TABELA 1 - PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE ASMA (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 4520 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

| Questão | Masculino n=2129 (%) | Feminino n=2391 (%) | Total n=4520 (%) | p |
|--|-------------------------|------------------------|---------------------|-------------|
| 1. Sibilos alguma vez | 716 (33,6) | 1056 (44,2) | 1772 (39,2) | 0,000 |
| 2. Sibilos no último ano | 310 (14,6) | 479 (20,0) | 789 (17,5) | 0,0000006 |
| 3. Número de crises no último ano | | | | |
| Nunca | 860 (40,4) | 885 (37,0) | 1745 (38,6) | 0,010 |
| 1 – 3 crises | 291 (13,7) | 451 (18,9) | 742 (16,4) | 0,000001 |
| 4 – 12 crises | 41 (1,9) | 56 (2,3) | 97 (2,1) | 0,169 |
| > 12 crises | 14 (0,7) | 12 (0,5) | 26 (0,6) | 0,249 |
| 4. Sono prejudicado por sibilos no último ano | | | | |
| Nunca | 1035 (48,6) | 1062 (44,4) | 2097 (46,4) | 0,002 |
| < 1 noite/semana | 109 (5,1) | 235 (9,8) | 344 (7,6) | 0,000000008 |
| ≥ 1 noite/semana | 42 (2,0) | 94 (3,9) | 136 (3,0) | 0,00005 |
| 5. Limitação da fala por sibilos no último ano | 54 (2,5) | 133 (5,6) | 187 (4,1) | 0,0000001 |
| 6. Diagnóstico de Asma | 275 (12,9) | 320 (13,4) | 595 (13,2) | 0,322 |
| 7. Sibilos aos exercícios no último ano | 366 (17,2) | 536 (22,4) | 902 (20,0) | 0,000005 |
| 8. Tosse seca noturna no último ano | 694 (32,6) | 1187 (49,6) | 1881 (41,6) | 0,000 |

FONTE: O autor (2016).

4.5.2 PREVALÊNCIA DE RINOCONJUNTIVITE E SINTOMAS ASSOCIADOS

Espirros e coriza nos últimos 12 meses foram relatados por 1567 alunos (34,7%), relacionando-se ao diagnóstico de rinite (tabela 2). Sintomas nasais associados a lacrimejamento ou coceira nos olhos nos últimos 12 meses, diagnóstico de rinoconjuntivite, foi relatado por 909 alunos (20,1%). Com relação à sazonalidade dos sintomas, observou-se que os três meses em que houve maior frequência de respostas afirmativas foram maio, junho e julho, sendo maio, o mês com maior prevalência de sintomas (13,4%).

As atividades diárias foram muito comprometidas em 39 (0,9%) adolescentes.

Dois mil trezentos e nove alunos (51,1%) responderam afirmativamente a questão: “Você tem rinite?”, que se relaciona ao diagnóstico médico de rinite.

TABELA 2 - PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 4520 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

| Questão | Masculino n=2129 (%) | Feminino n=2391 (%) | Total n=4520 (%) | p |
|---|-------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| 1. Espirros, coriza ou obstrução nasal, sem gripe, alguma vez | 817 (38,4) | 1262 (52,8) | 2079 (46,0) | 0,000 |
| 2. Espirros, coriza ou obstrução nasal, sem gripe, nos últimos 12 meses | 601 (28,2) | 966 (40,4) | 1567 (34,7) | 0,000 |
| 3. Sintomas nasais + lacrimejamento ou coceira nos olhos nos últimos 12 meses | 316 (14,8) | 593 (24,8) | 909 (20,1) | 0,000 |
| 4. Meses com sintomas | | | | |
| Janeiro | 163 (7,7) | 202 (8,4) | 365 (8,1) | 0,165 |
| Fevereiro | 169 (7,9) | 211 (8,8) | 380 (8,4) | 0,142 |
| Março | 179 (8,4) | 266 (11,1) | 445 (9,8) | 0,001 |
| Abril | 191 (9,0) | 324 (13,6) | 515 (11,4) | 0,000 |
| Maiο | 228 (10,7) | 379 (15,9) | 607 (13,4) | 0,000 |
| Junho | 207 (9,7) | 347 (14,5) | 554 (12,3) | 0,000 |
| Julho | 178 (8,4) | 281 (11,8) | 459 (10,2) | 0,000 |
| Agosto | 171 (8,0) | 267 (11,2) | 438 (9,7) | 0,000 |
| Setembro | 135 (6,3) | 180 (7,5) | 315 (7,0) | 0,059 |
| Outubro | 102 (4,8) | 122 (5,1) | 224 (5,0) | 0,316 |
| Novembro | 87 (4,1) | 105 (4,4) | 192 (4,2) | 0,307 |
| Dezembro | 74 (3,5) | 94 (3,9) | 168 (3,7) | 0,210 |
| 5. Atividades diárias restritas pelos sintomas nasais nos últimos 12 meses | | | | |
| Nunca | 618 (29,0) | 646 (27,0) | 1264 (28,0) | 0,067 |
| Pouca | 316 (14,8) | 530 (22,2) | 846 (18,7) | 0,000 |
| Moderada | 53 (2,5) | 81 (3,4) | 134 (3,0) | 0,038 |
| Muita | 14 (0,7) | 25 (1,0) | 39 (0,9) | 0,081 |
| 6. Diagnóstico de Rinite | 1026 (48,2) | 1283 (53,7) | 2309 (51,1) | 0,000 |

FONTE: O autor (2016).

4.5.3 PREVALÊNCIA DE ECZEMA ATÓPICO E SINTOMAS ASSOCIADOS

Seiscentos e cinquenta e sete alunos (14,5%) responderam afirmativamente à questão: você teve manchas na pele alguma vez? e 403 alunos (8,9%) apresentaram sintomas de eczema nos últimos 12 meses. Duzentos e sessenta e seis alunos (5,9%) apresentaram sintomas nas dobras (tabela 3).

Com relação aos sintomas noturnos, 61 (1,3%) adolescentes relataram prurido em mais de uma noite por semana. Quinhentos e noventa e oito alunos (13,2%) apresentaram diagnóstico médico de eczema.

TABELA 3 - PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE ECZEMA ATÓPICO (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 4520 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

| Questão | Masculino n=2129 (%) | Feminino n=2391 (%) | Total n=4520 (%) | p |
|--|-------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| 1. Manchas na pele alguma vez | 228 (10,7) | 429 (17,9) | 657 (14,5) | 0,000 |
| 2. Manchas na pele no último ano | 123 (5,8) | 280 (11,7) | 403 (8,9) | 0,000 |
| 3. Localização em dobras | 81 (3,8) | 185 (7,7) | 266 (5,9) | 0,000 |
| 4. Desaparecimento completo das lesões no último ano | 147 (6,9) | 280 (11,7) | 427 (9,4) | 0,000 |
| 5. Acordou à noite pela coceira | | | | |
| Nunca | 448 (21,0) | 525 (22,0) | 973 (21,5) | 0,228 |
| < 1 x/semana | 50 (2,3) | 90 (3,8) | 140 (3,1) | 0,003 |
| ≥ 1 x/semana | 14 (0,7) | 47 (2,0) | 61 (1,3) | 0,000 |
| 6. Diagnóstico de Eczema | 214 (10,1) | 384 (16,1) | 598 (13,2) | 0,000 |

FONTE: O autor (2016).

4.5.4 PREVALÊNCIA DE CONJUNTIVITE ALÉRGICA E SINTOMAS ASSOCIADOS

Dois mil setecentos e setenta e seis alunos (61,4%) apresentaram prurido ocular alguma vez na vida, sendo que 1922 (42,5%) apresentaram sintomas nos últimos 12 meses (tabela 4).

Com relação à frequência de sintomas oculares nos últimos 12 meses, 700 (15,5%) adolescentes apresentaram mais de 3 episódios de prurido, caracterizando conjuntivite alérgica.

A associação de problemas oculares ocorreu nas seguintes porcentagens: prurido ocular e lacrimação em 39,0% dos escolares, prurido ocular e sensibilidade à luz em 20,5% e prurido ocular e sensação de areia nos olhos em 19,3%.

O problema ocular interferiu muito nas atividades normais nos últimos 12 meses para 68 alunos (1,5%).

TABELA 4 - PREVALÊNCIA DE SINTOMAS DE CONJUNTIVITE ALÉRGICA (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 4520 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

| Questão | Masculino n=2129 (%) | Feminino n=2391 (%) | Total n=4520 (%) | P |
|---|-------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| 1. Prurido ocular alguma vez | 1161 (54,5) | 1615 (67,5) | 2776 (61,4) | 0,000 |
| 2. Prurido ocular nos últimos 12 meses | 785 (36,9) | 1137 (47,6) | 1922 (42,5) | 0,000 |
| 3. Frequência de sintomas oculares nos últimos 12 meses, de acordo com o número de episódios: | | | | |
| <i>Prurido ocular</i> | | | | |
| Nunca | 1157 (54,3) | 1028 (43,0) | 2185 (48,3) | 0,000 |
| 1 a 3 | 612 (28,7) | 879 (36,8) | 1491 (33,0) | 0,000 |
| > 3 | 284 (13,3) | 416 (17,4) | 700 (15,5) | 0,000 |
| <i>Lacrimação</i> | | | | |
| Nunca | 1105 (51,9) | 877 (36,7) | 1982 (43,8) | 0,000 |
| 1 a 3 | 532 (25,0) | 855 (35,8) | 1387 (30,7) | 0,000 |
| > 3 | 240 (11,3) | 403 (16,9) | 643 (14,2) | 0,000 |
| <i>Sensibilidade à luz</i> | | | | |
| Nunca | 1132 (53,2) | 949 (39,7) | 2081 (46,0) | 0,000 |
| 1 a 3 | 310 (14,6) | 572 (23,9) | 882 (19,5) | 0,000 |
| > 3 | 159 (7,5) | 312 (13,0) | 471 (10,4) | 0,000 |
| <i>Sensação areia nos olhos</i> | | | | |
| Nunca | 1213 (57,0) | 1156 (48,3) | 2369 (52,4) | 0,000 |
| 1 a 3 | 261 (12,3) | 479 (20,0) | 740 (16,4) | 0,000 |
| > 3 | 121 (5,7) | 195 (8,2) | 316 (7,0) | 0,000 |
| 4. Associação de problemas oculares: | | | | |
| Prurido ocular e lacrimação | 676 (31,8) | 1085 (45,4) | 1761 (39,0) | 0,000 |
| Prurido ocular e sensibilidade à luz | 326 (15,3) | 600 (25,1) | 926 (20,5) | 0,000 |
| Prurido ocular e sensação de areia nos olhos | 332 (15,6) | 540 (22,6) | 872 (19,3) | 0,000 |
| 5. De que forma o problema ocular interferiu nas atividades normais nos últimos 12 meses | | | | |
| Nada | 1469 (69,0) | 1431 (59,8) | 2900 (64,2) | 0,000 |
| Um pouco | 476 (22,4) | 712 (29,8) | 1188 (26,3) | 0,000 |
| Moderado | 69 (3,2) | 149 (6,2) | 218 (4,8) | 0,000 |
| Muito | 29 (1,4) | 39 (1,6) | 68 (1,5) | 0,231 |

FONTE: O autor (2016).

4.6 PREVALÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OS SINTOMAS DE ASMA, RINOCONJUNTIVITE, ECZEMA ATÓPICO E CONJUNTIVITE ALÉRGICA

A asma isolada foi diagnosticada em 227 adolescentes (5,0%), rinoconjuntivite em 142 (3,1%), eczema atópico em 67 (1,48%) e conjuntivite alérgica em 933 (20,6%).

A associação entre os sintomas de asma, rinoconjuntivite, eczema e conjuntivite atópica avaliados pela resposta afirmativa às questões de números 2, 3, 3 e 3 respectivamente foi de 1,1% (53) e de asma, rinoconjuntivite e eczema foi de 1,2% (57).

Três mil e vinte e cinco adolescentes (66,9%) responderam negativamente as questões de asma, rinoconjuntivite e eczema atópico e 2092 alunos (46,2%) responderam negativamente a todas as questões.

4.7 PREVALÊNCIA DE ASMA, RINOCONJUNTIVITE, ECZEMA ATÓPICO E CONJUNTIVITE ALÉRGICA NO GRUPO QUE RESPONDEU AO QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR E REALIZOU TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO

Dentre os 472 escolares que participaram da segunda etapa, respondendo ao QC e realizando TCA, 18,0% tinham asma ativa, 25,6% tinham rinoconjuntivite, 8,0% eczema atópico e 21,6% conjuntivite alérgica.

As prevalências de asma e sintomas associados estão demonstrados na tabela 5, de rinoconjuntivite na tabela 6, de eczema atópico na tabela 7 e de conjuntivite alérgica na tabela 8.

TABELA 5 - PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE ASMA (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

| Questão | Masculino n=221 (%) | Feminino n=251 (%) | Total n=472 (%) | p |
|--|------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
| 1. Sibilos alguma vez | 81 (36,7) | 103 (41,0) | 184 (39,0) | 0,166 |
| 2. Sibilos no último ano | 32 (14,5) | 53 (21,1) | 85 (18,0) | 0,031 |
| 3. Número de crises no último ano | | | | |
| Nunca | 81 (36,7) | 83 (33,1) | 164 (34,7) | 0,208 |
| 1 – 3 crises | 26 (11,8) | 45 (17,9) | 71 (15,0) | 0,031 |
| 4 – 12 crises | 7 (3,2) | 7 (2,8) | 14 (3,0) | 0,406 |
| > 12 crises | 2 (0,9) | 3 (1,2) | 5 (1,1) | 0,394 |
| 4. Sono prejudicado por sibilos no último ano | | | | |
| Nunca | 97 (43,9) | 105 (41,8) | 202 (42,8) | 0,327 |
| < 1 noite/semana | 11 (5,0) | 21 (8,4) | 32 (6,8) | 0,074 |
| ≥ 1 noite/semana | 4 (1,8) | 9 (3,6) | 13 (2,8) | 0,128 |
| 5. Limitação da fala por sibilos no último ano | 5 (2,3) | 8 (3,2) | 13 (2,8) | 0,280 |
| 6. Diagnóstico de Asma | 31 (14,0) | 32 (12,7) | 63 (13,3) | 0,343 |
| 7. Sibilos aos exercícios no último ano | 33 (14,9) | 61 (24,3) | 94 (19,9) | 0,005 |
| 8. Tosse seca noturna no último ano | 71 (32,1) | 117 (46,6) | 188 (39,8) | 0,000 |

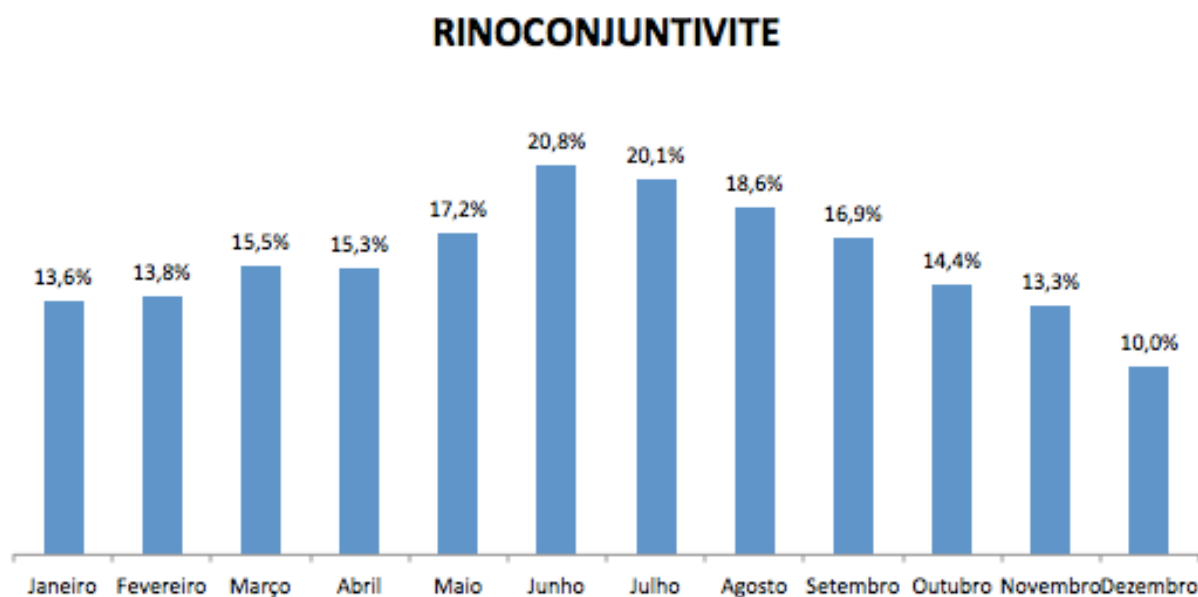
FONTE: O autor (2016).

TABELA 6 - PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

| Questão | Masculino n=221 (%) | Feminino n=251 (%) | Total n=472 (%) | p |
|---|------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
| 1. Espirros, coriza ou obstrução nasal, sem gripe, alguma vez | 104 (47,1) | 158 (62,9) | 262 (55,5) | 0,000 |
| 2. Espirros, coriza ou obstrução nasal, sem gripe, nos últimos 12 meses | 88 (39,8) | 133 (53,0) | 221 (46,8) | 0,002 |
| 3. Sintomas nasais + lacrimejamento ou coceira nos olhos nos últimos 12 meses | 39 (17,6) | 82 (32,7) | 121 (25,6) | 0,000 |
| 4. Meses com sintomas | | | | |
| Janeiro | 29 (13,1) | 35 (13,9) | 64 (13,6) | 0,399 |
| Fevereiro | 32 (14,5) | 33 (13,1) | 65 (13,8) | 0,338 |
| Março | 35 (15,8) | 38 (15,1) | 73 (15,5) | 0,417 |
| Abril | 28 (12,7) | 44 (17,5) | 72 (15,3) | 0,073 |
| Maiο | 35 (15,8) | 46 (18,3) | 81 (17,2) | 0,239 |
| Junho | 39 (17,6) | 59 (23,5) | 98 (20,8) | 0,059 |
| Julho | 39 (17,6) | 56 (22,3) | 95 (20,1) | 0,105 |
| Agosto | 37 (16,7) | 51 (20,3) | 88 (18,6) | 0,161 |
| Setembro | 36 (16,3) | 44 (17,5) | 80 (16,9) | 0,362 |
| Outubro | 30 (13,6) | 38 (15,1) | 68 (14,4) | 0,317 |
| Novembro | 29 (13,1) | 34 (13,5) | 63 (13,3) | 0,448 |
| Dezembro | 21 (9,5) | 26 (10,4) | 47 (10,0) | 0,381 |
| 5. Atividades diárias restritas pelos sintomas nasais nos últimos 12 meses | | | | |
| Nunca | 63 (28,5) | 77 (30,7) | 140 (29,7) | 0,304 |
| Pouca | 35 (15,8) | 66 (26,3) | 101 (21,4) | 0,003 |
| Moderada | 11 (5,0) | 17 (6,8) | 28 (5,9) | 0,210 |
| Muita | 3 (1,4) | 0 () | 3 (0,6) | 0,051 |
| 6. Diagnóstico de Rinite | 131 (59,3) | 139 (55,4) | 270 (57,2) | 0,198 |

FONTE: O autor (2016).

GRÁFICO 1 - PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE (%), SEGUNDO O MÊS, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA



FONTE: O autor (2016).

TABELA 7 - PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE ECZEMA ATÓPICO (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

| Questão | Masculino n=221 (%) | Feminino n=251 (%) | Total n=472 (%) | p |
|--|------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
| 1. Manchas na pele alguma vez | 28 (12,7) | 56 (22,3) | 84 (17,8) | 0,003 |
| 2. Manchas na pele no último ano | 18 (8,1) | 38 (15,1) | 56 (11,9) | 0,010 |
| 3. Localização em dobras | 9 (4,1) | 30 (12,0) | 39 (8,3) | 0,001 |
| 4. Desaparecimento completo das lesões no último ano | 14 (6,3) | 34 (13,5) | 48 (10,2) | 0,005 |
| 5. Acordou à noite pela coceira | | | | |
| Nunca | 39 (17,6) | 66 (26,3) | 105 (22,2) | 0,012 |
| < 1 x/semana | 1 (0,5) | 10 (4,0) | 11 (2,3) | 0,005 |
| ≥ 1 x/semana | 1 (0,5) | 5 (2,0) | 6 (1,3) | 0,081 |
| 6. Diagnóstico de Eczema | 32 (14,5) | 61 (24,3) | 93 (19,7) | 0,004 |

FONTE: O autor (2016).

TABELA 8 - PREVALÊNCIA DE SINTOMAS DE CONJUNTIVITE ALÉRGICA (%), SEGUNDO O GÊNERO, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

| Questão | Masculino n=221 (%) | Feminino n=251 (%) | Total n=472 (%) | P |
|--|------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
| 1. Prurido ocular alguma vez | 140 (63,3) | 173 (68,9) | 313 (66,3) | 0,102 |
| 2. Prurido ocular nos últimos 12 meses | 104 (47,1) | 128 (51,0) | 232 (49,2) | 0,198 |
| 3. Frequência de sintomas oculares nos últimos 12 meses, de acordo com o número de episódios: | | | | |
| <i>Prurido ocular</i> | | | | |
| Nunca | 106 (48,0) | 110 (43,8) | 216 (45,8) | 0,185 |
| 1 a 3 | 67 (30,3) | 80 (31,9) | 147 (31,1) | 0,359 |
| > 3 | 43 (19,5) | 59 (23,5) | 102 (21,6) | 0,145 |
| <i>Lacrimação</i> | | | | |
| Nunca | 101 (45,7) | 92 (36,7) | 193 (40,9) | 0,023 |
| 1 a 3 | 67 (30,3) | 88 (35,1) | 155 (32,8) | 0,138 |
| > 3 | 42 (19,0) | 63 (25,1) | 105 (22,2) | 0,057 |
| <i>Sensibilidade à luz</i> | | | | |
| Nunca | 126 (57,0) | 105 (41,8) | 231 (48,9) | 0,000 |
| 1 a 3 | 53 (24,0) | 81 (32,3) | 134 (28,4) | 0,023 |
| > 3 | 25 (11,3) | 42 (16,7) | 67 (14,2) | 0,047 |
| <i>Sensação areia nos olhos</i> | | | | |
| Nunca | 151 (68,3) | 165 (65,7) | 316 (66,9) | 0,277 |
| 1 a 3 | 37 (16,7) | 46 (18,3) | 83 (17,6) | 0,328 |
| > 3 | 17 (7,7) | 18 (7,2) | 35 (7,4) | 0,415 |
| 4. Associação de problemas oculares: | | | | |
| Prurido ocular e lacrimação | 88 (39,8) | 121 (48,2) | 209 (44,3) | 0,034 |
| Prurido ocular e sensibilidade à luz | 49 (22,2) | 66 (26,3) | 115 (24,4) | 0,150 |
| Prurido ocular e sensação de areia nos olhos | 41 (18,6) | 47 (18,7) | 88 (18,6) | 0,482 |
| 5. De que forma o problema ocular interferiu nas atividades normais nos últimos 12 meses | | | | |
| Nada | 145 (65,6) | 150 (59,8) | 295 (62,5) | 0,096 |
| Um pouco | 53 (24,0) | 70 (27,9) | 123 (26,1) | 0,169 |
| Moderado | 11 (5,0) | 25 (10,0) | 36 (7,6) | 0,021 |
| Muito | 4 (1,8) | 2 (0,8) | 6 (1,3) | 0,183 |

FONTE: O autor (2016).

4.8 PREVALÊNCIA DE ASMA, RINOCONJUNTIVITE, ECZEMA ATÓPICO E CONJUNTIVITE ALÉRGICA NO GRUPO QUE RESPONDEU AO QUESTIONÁRIO ESCRITO E NO GRUPO QUE RESPONDEU AO QUESTIONÁRIO ESCRITO, QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR E REALIZOU TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO

Dentre 4520 adolescentes, 789 (17,5%) tinham asma ativa, 909 (20,1%) rinoconjuntivite, 265 (5,9%) eczema atópico e 700 (15,5%) conjuntivite alérgica.

Dentre os 472 escolares que participaram da segunda etapa, respondendo ao QC e realizando TCA, 18,0% tinham asma ativa, 25,6% tinham rinoconjuntivite, 8,0% eczema atópico e 21,6% conjuntivite alérgica.

TABELA 9 – PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS NAS DUAS FASES DO ESTUDO

| Doenças Alérgicas | Grupo 472 (%) | Grupo 4520 (%) | p |
|-------------------|---------------|----------------|-------|
| ASMA | 85 (18,0) | 789 (17,5) | 0,76 |
| RINOCONJUTIVITE | 121 (25,6) | 909 (20,1) | 0,004 |
| ECZEMA | 39 (8,3) | 265 (5,9) | 0,03 |
| CONJUNTIVITE | 102 (21,6) | 700 (15,5) | 0,000 |

FONTE: O autor (2016).

4.9 FATORES DE RISCO RELACIONADOS À PRESENÇA DE SINTOMAS DE ASMA NO ÚLTIMO ANO

Para avaliação dos fatores de risco familiares e ambientais a amostra constituiu-se de 472 adolescentes.

Foram fatores de risco para asma, segundo análise univariada: consumo de frutas, forração do quarto, mãe fumou com 1 ano, removeu animais, presença de animais fora da casa, umidade da casa com 1 ano, teve sarampo, animais no interior da casa com 1 ano, peso de nascimento menor de 2500 gramas, consumo de refrigerante, animais no interior da casa atualmente, forração da casa com 1 ano, presença de mofo atualmente, uso de travesseiro com 1 ano, TCA positivo para gato, pai com rinite, parto normal, presença de aquecimento no quarto, TCA positivo para cão, eczema, trocou o piso, mãe parou de fumar, amamentação por 6 meses, mãe teve rinite, TCA positivo para pólen, parto cesárea, presença de umidade na casa atualmente, gestação gemelar, trocou travesseiro, pai com asma, mãe com asma, TCA positivo para *Blomia tropicalis*, TCA positivo para Dp, conjuntivite e rinoconjuntivite.

A tabela 10 mostra a análise univariada para cada fator de risco analisado em relação a presença ou não de asma. As variáveis que mostraram $p < 0,2$, estão relacionadas na tabela 11.

TABELA 10 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES DE RISCO NÃO INCLUÍDOS NA ANÁLISE MULTIVARIADA EM RELAÇÃO À PRESENÇA OU NÃO DE ASMA, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

(continua)

| Fator de Risco | OR | IC95% | p | Asmáticos Expostos (%) | Amostra |
|--|-----|-----------|-------|---------------------------|---------|
| Dados pessoais | | | | | |
| Data provável do nascimento | 1,0 | 0,6 - 1,8 | 0,485 | 67 (78,8) | 371 |
| Amamentação exclusiva ≤ 4 meses | 1,1 | 0,7 - 1,8 | 0,323 | 39 (45,9) | 206 |
| Irmãos mais velhos | 1,2 | 0,7 - 1,9 | 0,236 | 41 (48,2) | 211 |
| Irmãos mais novos | 1,1 | 0,7 - 1,7 | 0,361 | 44 (51,8) | 236 |
| Frequentou a creche | 1,2 | 0,7 - 1,9 | 0,249 | 43 (50,6) | 223 |
| Frequentou o jardim de infância | 0,9 | 0,5 - 1,6 | 0,330 | 70 (82,4) | 396 |
| Doenças e imunizações | | | | | |
| Mãe teve eczema | 1,1 | 0,6 - 2,0 | 0,365 | 16 (18,8) | 83 |
| Pai teve eczema | 1,0 | 0,4 - 2,4 | 0,458 | 7 (8,2) | 38 |
| Vacina coqueluche | 0,9 | 0,5 - 1,9 | 0,421 | 75 (88,2) | 419 |
| Vacina BCG | 0,9 | 0,5 - 1,9 | 0,421 | 75 (88,2) | 419 |
| Vacina sarampo | 0,8 | 0,3 - 1,8 | 0,272 | 77 (90,6) | 435 |
| Teve coqueluche | - | - | - | - | - |
| Teve tuberculose | - | - | - | - | - |
| Teve verminose | 1,0 | 0,4 - 2,3 | 0,489 | 7 (8,2) | 39 |
| Sua casa / dieta / atividade física | | | | | |
| Divide o quarto | 1,1 | 0,7 - 1,8 | 0,363 | 30 (35,3) | 159 |
| Dividia o quarto com 1 ano | 1,1 | 0,7 - 1,8 | 0,324 | 50 (58,8) | 267 |
| Animais fora de casa com 1 ano | 0,9 | 0,5 - 1,4 | 0,287 | 36 (42,4) | 213 |
| Mãe fumou na gestação | 1,1 | 0,5 - 2,5 | 0,427 | 7 (8,2) | 37 |
| Alguém fuma em casa | 0,9 | 0,4 - 2,2 | 0,431 | 6 (7,1) | 36 |
| Combustível usado para cozinhar | - | - | - | - | - |
| Combustível usado para cozinhar com 1 ano | - | - | - | - | - |
| Aquecimento do quarto com 1 ano | 0,9 | 0,3 - 2,6 | 0,415 | 4 (4,7) | 25 |
| Combustível para aquecimento | 0,8 | 0,4 - 1,6 | 0,300 | 12 (14,1) | 76 |
| Combustível para aquecimento com 1 ano | 0,9 | 0,4 - 1,9 | 0,398 | 10 (11,8) | 60 |
| Refrigeração | 0,8 | 0,4 - 1,8 | 0,336 | 8 (9,4) | 51 |
| Refrigeração com 1 ano | 1,1 | 0,4 - 3,0 | 0,418 | 5 (5,9) | 26 |
| Mofo com 1 ano | 1,2 | 0,7 - 2,1 | 0,260 | 20 (23,5) | 99 |
| Janela do quarto | 1,2 | 0,7 - 2,0 | 0,274 | 63 (74,1) | 337 |
| Janela do quarto com 1 ano | 1,2 | 0,7 - 2,0 | 0,285 | 62 (72,9) | 332 |

TABELA 10 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES DE RISCO NÃO INCLUÍDOS NA ANÁLISE MULTIVARIADA EM RELAÇÃO À PRESENÇA OU NÃO DE ASMA, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

(conclusão)

| | | | | | |
|----------------------------------|-----|-----------|-------|-----------|-----|
| Travesseiro | 1,2 | 0,7 - 2,1 | 0,241 | 66 (77,7) | 352 |
| Roupa de cama | 1,1 | 0,6 - 1,9 | 0,364 | 64 (75,3) | 348 |
| Trocou roupa de cama | 1,3 | 0,7 - 2,5 | 0,213 | 14 (16,5) | 65 |
| Reside em zona rural | 1,5 | 0,5 - 4,9 | 0,232 | 4 (4,7) | 16 |
| Residia em zona rural com 1 ano | 0,8 | 0,2 - 2,6 | 0,348 | 3 (3,5) | 21 |
| Brincar até cansar todos os dias | 0,7 | 0,2 - 1,9 | 0,235 | 4 (4,7) | 31 |
| Come carne | 1,1 | 0,3 - 4,1 | 0,401 | 3 (3,50) | 15 |
| Come peixe | 1,3 | 0,7 - 2,6 | 0,211 | 73 (85,9) | 391 |
| Come vegetais crus | 0,9 | 0,5 - 1,4 | 0,318 | 31 (36,5) | 183 |
| Come vegetais cozidos | 1,0 | 0,6 - 1,7 | 0,481 | 23 (27,1) | 129 |
| Bebe suco | 1,1 | 0,6 - 1,9 | 0,375 | 22 (25,9) | 116 |
| Teste cutâneo alérgico | | | | | |
| <i>Periplaneta americana</i> | 1,2 | 0,5 - 2,7 | 0,328 | 8 (9,4) | 39 |
| Fungos | 1,2 | 0,4 - 3,3 | 0,346 | 5 (5,9) | 24 |

FONTE: O AUTOR (2016).

TABELA 11 – ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES DE RISCO INCLUÍDOS NA ANÁLISE MULTIVARIADA EM RELAÇÃO À PRESENÇA OU NÃO DE ASMA, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

(continua)

| Fator de Risco | OR | IC95% | p | Asmáticos Expostos (%) | Amostra |
|--|-----|------------|-------|---------------------------|---------|
| Dados pessoais | | | | | |
| Parto normal | 1,5 | 0,9 - 2,4 | 0,057 | 34 (40,0) | 154 |
| Parto cesárea | 0,6 | 0,4 - 1,0 | 0,020 | 47 (55,3) | 307 |
| Pesos de nascimento ≤ 2499 | 0,6 | 0,2 - 1,4 | 0,110 | 6 (7,1) | 51 |
| Gemelar | 3,4 | 1,2 - 9,2 | 0,012 | 7 (8,2) | 17 |
| Foi amamentado | 3,5 | 0,8 - 14,9 | 0,031 | 83 (97,7) | 440 |
| Doenças e imunizações | | | | | |
| Mãe teve rinite | 1,6 | 1,0 - 2,6 | 0,027 | 45 (52,9) | 205 |
| Mãe teve asma | 2,9 | 1,5 - 5,5 | 0,001 | 17 (20,0) | 48 |
| Pai teve rinite | 1,5 | 0,9 - 2,4 | 0,059 | 33 (38,8) | 149 |
| Pai teve asma | 3,3 | 1,4 - 7,6 | 0,004 | 10 (11,8) | 25 |
| Teve sarampo | 0,5 | 0,2 - 1,5 | 0,120 | 4 (4,7) | 37 |
| Sua casa / dieta / atividade física | | | | | |
| Animais no interior da casa | 1,4 | 0,8 - 2,2 | 0,104 | 42 (49,4) | 204 |
| Animais no interior da casa com 1 ano | 0,7 | 0,4 - 1,3 | 0,120 | 13 (15,3) | 94 |
| Animais fora de casa | 0,8 | 0,5 - 1,2 | 0,148 | 43 (50,6) | 263 |
| Mãe fumou com 1 ano | 1,4 | 0,7 - 2,9 | 0,161 | 12 (14,1) | 52 |
| Mãe fuma atualmente | 1,9 | 0,9 - 4,0 | 0,066 | 10 (11,8) | 36 |
| Aquecimento do quarto | 2,4 | 0,9 - 6,5 | 0,057 | 6 (7,1) | 18 |
| Umidade | 1,7 | 1,1 - 2,7 | 0,017 | 36 (42,4) | 153 |
| Umidade com 1 ano | 1,4 | 0,8 - 2,2 | 0,122 | 28 (32,9) | 131 |
| Mofo | 1,4 | 0,8 - 2,5 | 0,092 | 24 (28,2) | 107 |
| Forração do quarto | 0,7 | 0,4 - 1,3 | 0,164 | 17 (20,0) | 114 |
| Forração do quarto com 1 ano | 0,7 | 0,4 - 1,2 | 0,095 | 25 (29,4) | 168 |
| Travesseiro com 1 ano | 1,6 | 0,9 - 2,8 | 0,061 | 68 (80,0) | 346 |
| Roupa de cama com 1 ano | 0,7 | 0,4 - 1,2 | 0,086 | 57 (67,1) | 345 |
| Removeu animais | 1,9 | 0,6 - 6,1 | 0,160 | 4 (4,7) | 14 |
| Parou de fumar | 2,3 | 1,0 - 5,3 | 0,032 | 9 (10,6) | 28 |
| Trocou travesseiro | 2,0 | 1,2 - 3,4 | 0,008 | 24 (28,2) | 88 |
| Trocou de piso | 1,8 | 1,0 - 3,3 | 0,039 | 17 (20,0) | 65 |
| Come frutas | 1,3 | 0,7 - 2,4 | 0,173 | 17 (20,0) | 78 |
| Bebe refrigerante | 0,7 | 0,4 - 1,2 | 0,110 | 29 (34,1) | 189 |

TABELA 11 – ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES DE RISCO INCLUÍDOS NA ANÁLISE MULTIVARIADA EM RELAÇÃO À PRESENÇA OU NÃO DE ASMA, EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA

(conclusão)

| | | | | | |
|---------------------------------------|-----|-----------|----------|-----------|-----|
| Teste cutâneo alérgico | | | | | |
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | 2,5 | 1,5 - 4,3 | 0,0003 | 65 (76,5) | 284 |
| <i>Blomia tropicalis</i> | 2,4 | 1,4 - 4,0 | 0,0004 | 62 (72,9) | 268 |
| Pólen | 1,7 | 1,0 - 2,9 | 0,024 | 26 (30,6) | 105 |
| Cão | 2,4 | 0,9 - 6,5 | 0,057 | 6 (7,1) | 18 |
| Gato | 1,8 | 0,9 - 3,8 | 0,060 | 11 (12,9) | 40 |
| Doenças alérgicas | | | | | |
| Eczema | 2,0 | 0,9 - 4,2 | 0,042 | 11 (12,9) | 38 |
| Conjuntivite | 2,5 | 1,5 - 4,1 | 0,0001 | 57 (67,1) | 231 |
| Rinoconjuntivite | 3,2 | 1,9 - 5,2 | 0,000004 | 39 (45,9) | 121 |

FONTE: O AUTOR (2016).

Mediante a análise realizada por regressão logística, os fatores de maior influência para a presença de asma, segundo o modelo logístico, foram pai teve asma ($OR = 3,18$; $IC95\% (1,24; 7,95)$) e mãe teve asma ($OR = 2,92$; $IC95\% (1,36; 6,09)$), seguido por sintomas de conjuntivite alérgica (4 vezes ou mais episódios de coceira nos olhos nos últimos 12 meses), com $OR = 3,12$; $IC95\%(1,67; 5,88)$.

TCA positivo para *Blomia tropicalis* ($OR = 2,66$; $IC95\%(1,49; 4,92)$); sintomas de eczema ($OR = 2,38$; $IC95\%(1,28; 4,35)$) e presença de umidade ($OR = 1,85$; $IC95\%(1,07; 3,19)$) também foram fatores de risco.

Concluiu-se, portanto, que histórico familiar de asma é fator de risco para ocorrência de asma em seus descendentes, assim com sintomas de conjuntivite alérgica e eczema. TCA positivo para *Blomia tropicalis* e presença de umidade na casa, no momento atual, também foram associados à asma ativa (apêndice 7).

4.10 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO

Dos 472 adolescentes submetidos ao TCA, 67,5% (319) tiveram positividade a pelo menos um alérgeno, sendo o *Dermatophagoides pteronyssinus* o aeroalérgeno com maior positividade, tanto no grupo asma, como no grupo controle.

Entre os 85 alunos do grupo asma, 82,3% (70) apresentaram TCA positivo, sendo 11,7% (10) monossensibilizados e 70,5% (60) polissensibilizados.

Entre os 387 alunos do grupo sem asma, 64,3% (249) apresentaram TCA positivo, sendo 11,9% (46) monossensibilizados e 52,4% (203) polissensibilizados.

A distribuição da positividade dos aeroalérgenos no TCA nos adolescentes com respostas afirmativas as questões asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica estão apresentadas nas tabelas 12, 13, 14 e 15.

TABELA 12 - PREVALÊNCIA DA POSITIVIDADE AOS ALÉRGENOS NO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA – GRUPO ASMA

| Alérgeno | Geral n=472 (%) | Asma sim n=85 (%) | Asma não n=387 (%) | Sem sintomas n=193 (%) | Valor de p |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|------------|
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | 284 (60.2) | 65 (76.5) | 219 (56.6) | 97 (50.3) | 0,000 |
| <i>Blomia tropicalis</i> | 268 (56.8) | 62 (72.9) | 206 (53.2) | 92 (47.7) | 0,000 |
| Pólen | 105 (22.2) | 26 (30.6) | 79 (20.4) | 33 (17.1) | 0,04 |
| Cão | 18 (3.8) | 6 (7.1) | 12 (3.1) | 2 (1.0) | 0,08 |
| Gato | 40 (8.5) | 11 (12.9) | 29 (7.5) | 10 (5.2) | 0,1 |
| <i>Periplaneta americana</i> | 39 (8.3) | 8 (9.4) | 31 (8.0) | 13 (6.7) | 0,67 |
| Fungos | 24 (5.1) | 5 (5.9) | 19 (4.9) | 8 (4.1) | 0,71 |

FONTE: O autor (2016).

TABELA 13 - PREVALÊNCIA DA POSITIVIDADE AOS ALÉRGENOS NO TESTE CUTÂNEO ALÉRGENO EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA - GRUPO RINOCONJUNTIVITE

| Alérgeno | Geral n=472 (%) | RNC sim n=121 (%) | RNC não n=351 (%) | Sem sintomas n=193 (%) | Valor de p |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|------------|
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | 284 (60.2) | 91 (75.2) | 193 (55.0) | 97 (50.3) | 0.000 |
| <i>Blomia tropicalis</i> | 268 (56.8) | 88 (72.7) | 180 (51.3) | 92 (47.7) | 0.000 |
| Pólen | 105 (22.2) | 37 (30.6) | 68 (19.4) | 33 (17.1) | 0.01 |
| Cão | 18 (3.8) | 9 (7.4) | 9 (2.6) | 2 (1.0) | 0.01 |
| Gato | 40 (8.5) | 16 (13.2) | 24 (6.8) | 10 (5.2) | 0.02 |
| <i>Periplaneta americana</i> | 39 (8.3) | 12 (9.9) | 27 (7.7) | 13 (6.7) | 0.44 |
| Fungos | 24 (5.1) | 6 (5.0) | 18 (5.1) | 8 (4.1) | 0.94 |

FONTE: O autor (2016). RNC: rinoconjuntivite.

TABELA 14 - PREVALÊNCIA DA POSITIVIDADE AOS ALÉRGENOS NO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA – GRUPO ECZEMA ATÓPICO

| Alérgeno | Geral n=472 (%) | Eczema sim n=39 (%) | Eczema não n=433 (%) | Sem sintomas n=193 (%) | Valor de p |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------|------------------------|------------|
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | 284 (60.2) | 22 (56.4) | 262 (60.5) | 97 (50.3) | 0.62 |
| <i>Blomia tropicalis</i> | 268 (56.8) | 20 (51.3) | 248 (57.3) | 92 (47.7) | 0.46 |
| Pólen | 105 (22.2) | 12 (30.8) | 93 (21.5) | 33 (17.1) | 0.17 |
| Cão | 18 (3.8) | 3 (7.7) | 15 (3.5) | 2 (1.0) | 0.18 |
| Gato | 40 (8.5) | 4 (10.3) | 36 (8.3) | 10 (5.2) | 0.67 |
| <i>Periplaneta americana</i> | 39 (8.3) | 3 (7.7) | 36 (8.3) | 13 (6.7) | 0.89 |
| Fungos | 24 (5.1) | 1 (2.6) | 23 (5.3) | 8 (4.1) | 0.56 |

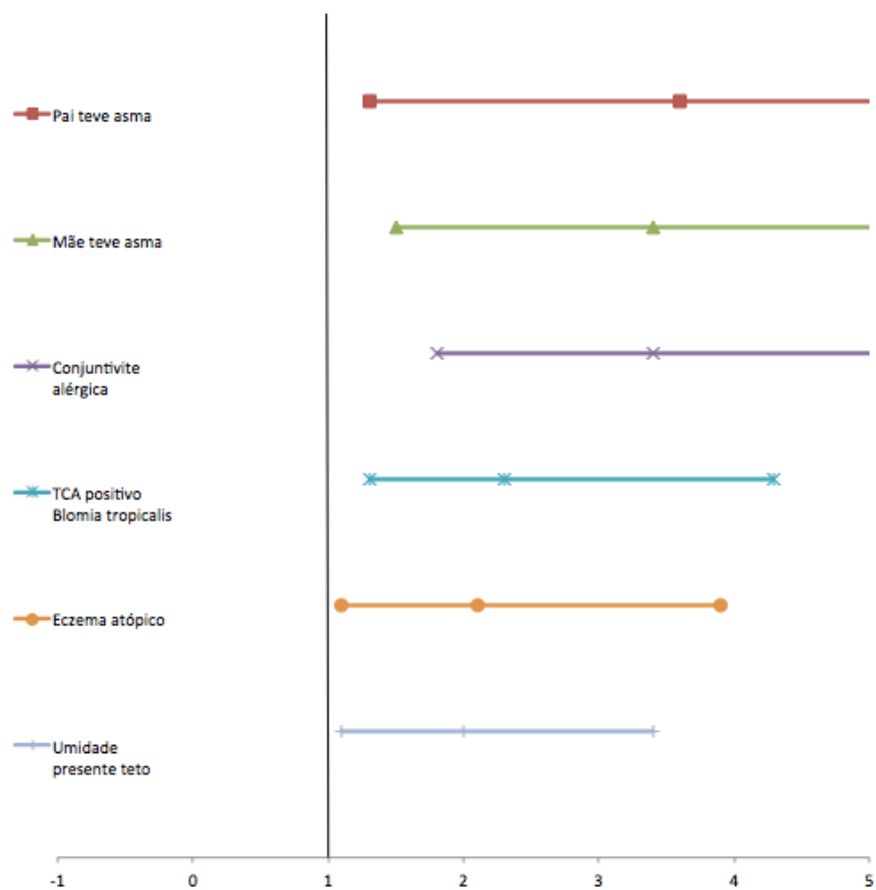
FONTE: O autor (2016).

TABELA 15 - PREVALÊNCIA DA POSITIVIDADE AOS ALÉRGENOS NO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO EM 472 ADOLESCENTES DE 13-14 ANOS EM CURITIBA – GRUPO CONJUNTIVITE ALÉRGICA

| Alérgeno | Geral n=472 (%) | Conj sim n=232 (%) | Conj não n=240 (%) | Sem sintomas n=193 (%) | Valor de p |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|------------|
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | 284 (60.2) | 232 (100.0) | 125 (52.1) | 97 (50.3) | 0.000 |
| <i>Blomia tropicalis</i> | 268 (56.8) | 151 (65.1) | 117 (48.8) | 92 (47.7) | 0.04 |
| Pólen | 105 (22.2) | 62 (26.7) | 43 (17.9) | 33 (17.1) | 0.02 |
| Cão | 18 (3.8) | 14 (6.0) | 4 (1.7) | 2 (1.0) | 0.01 |
| Gato | 40 (8.5) | 27 (11.6) | 13 (5.4) | 10 (5.2) | 0.01 |
| <i>Periplaneta americana</i> | 39 (8.3) | 25 (10.8) | 14 (5.8) | 13 (6.7) | 0.05 |
| Fungos | 24 (5.1) | 14 (6.0) | 10 (4.2) | 8 (4.1) | 0.41 |

FONTE: O autor (2016). Conj: conjuntivite.

GRÁFICO 2 – FATORES DE RISCO PARA ASMA



FONTE: O autor (2016).

5. DISCUSSÃO

O uso de questionários escritos na epidemiologia de doenças alérgicas permitiu o conhecimento da prevalência de asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e mais recentemente, conjuntivite alérgica, em diversas partes do mundo. Nas últimas décadas, foi possível comparar a prevalência dessas doenças nos diferentes países, dentro de um mesmo país, ou no mesmo centro, em tempos diferentes. Também foram avaliados os fatores de risco e as associações dessas doenças. O conhecimento da evolução temporal da prevalência das doenças alérgicas, com investigação de fatores de risco ou proteção, determinando a sua frequência e distribuição em diferentes populações, possibilita propostas efetivas de prevenção.

O questionário mais utilizado em estudos de prevalência de doenças alérgicas na infância e adolescência é o questionário ISAAC, validado em diversos idiomas para pesquisa de sintomas de asma, rinite, rinoconjuntivite e eczema atópico, aplicado em mais de 50 países (SOLÉ *et al.*, 2006). Entretanto, no questionário não houve inclusão de questões validadas para sintomas oculares isolados, impossibilitando avaliar a prevalência da conjuntivite alérgica, seus sintomas mais frequentes e o grau de interferência dos sintomas oculares nas atividades diárias, assim como a associação entre as doenças alérgicas (RIEDI; ROSARIO FILHO; 2010).

Esse trabalho associou um módulo de questões previamente validado para diagnóstico de conjuntivite alérgica ao QE do ISAAC, permitindo avaliar a prevalência de asma, rinite, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica. A aplicação do QC objetivou conhecer os fatores de risco ou proteção para essas doenças e a aplicação do TCA, permitiu verificar a prevalência de sensibilização a aeroalérgenos e correlacionar a sensibilização alérgica com o diagnóstico de asma.

O questionário ISAAC para asma, rinite, rinoconjuntivite e eczema atópico tem sido aplicado em várias partes do Brasil e do mundo. Acrescentando o módulo relacionado a alergia ocular, foi aplicado em Curitiba - PR em 2008, o que nos permitiu avaliar a evolução da doença nesse período, assim como a associação entre as doenças alérgicas (GERALDINI, 2011).

Em inquéritos epidemiológicos é importante controlar a taxa de devolução, pois perdas podem comprometer a validade do estudo. A taxa de retorno foi 93,8%, semelhante à taxa de retorno de estudos epidemiológicos com métodos semelhantes. A fase I do estudo ISAAC na faixa etária de 13 e 14 anos, teve valor médio de taxa de retorno de 92,0%, com variação de 67,0 a 100,0% (ISAAC, 1998). Em Curitiba - PR, nas duas aplicações anteriores do questionário ISAAC, a taxa de retorno foi de 92,1% em 1997 (FERRARI, 1997) e 90,5% em 2001 (RIEDI, 2001). Estudos que utilizaram o protocolo ISAAC em diferentes cidades brasileiras tiveram taxas de retorno semelhante, como em Santa Maria – RS, com 95,5%, em Fortaleza – CE, com 98,9% e em Pouso Alegre - MG, com 95,0% (CASSOL *et al.*, 2005; LUNA *et al.*, 2015; MAGALHÃES *et al.*, 2011).

No presente estudo houve maior participação das escolas públicas. Este fato ocorreu devido a não autorização dos diretores das escolas particulares. Todos os diretores de escolas públicas autorizaram a participação dos alunos, entendendo que a autorização da Secretaria de Estado da Educação era soberana.

Houve maior participação do gênero feminino (52,9%), assim como em estudos previamente realizados em Curitiba - PR, fases I e III do ISAAC, com 54,0% e 52,9% respectivamente (FERRARI *et al.*, 1998; RIEDI, 2001). Esse dado pode ser explicado pelo fato de mulheres representarem 52,33% da população de Curitiba - PR, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (censo de 2010) (<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=410690&search=parana|curitiba> - acessado em 10 de julho de 2016).

A faixa etária selecionada para participar do estudo variou entre 13 e 14 anos, com média de 13,4 anos.

No Brasil a prevalência de asma tem sido reconhecida desde a introdução do método ISAAC em 1995, e os resultados dos trabalhos tem mostrado que os percentuais de diagnóstico de asma estão próximos aos mais altos valores encontrados no mundo (SOLÉ *et al.*, 2006).

5.1 ASMA

O primeiro módulo do QE avalia a prevalência e a gravidade da asma. O presente estudo mostrou que a prevalência de asma em adolescentes foi de 17,5%, acompanhando a média da população brasileira (SOLÉ *et al.*, 2015), porém prevalência acima da média mundial de 14,1% e da latino-americana de 15,9% (LAI *et al.*, 2009). Entretanto esse resultado foi inferior aos obtidos de estudos anteriores em Curitiba - PR: 18,5% (1995), 18,9% (2001), 20,3% (2009). Isto indica que a prevalência de sintomas de asma diminuiu nesta população. A prevalência média do Brasil em 2012, foi de 17,5%, menor que em 2003, de 18,5%, mostrando diminuição na prevalência de asma. Em relação a outras cidades brasileiras, a prevalência é menor em relação a Belém - PA (20,7%), Recife - PE (19,6%), Belo Horizonte - MG (19,7%) e São Paulo - SP (21,3%). A prevalência foi maior que as relatadas em Maceió - AL e Aracaju - SE, 13,2% e 12,8%, respectivamente. As variações encontradas em 2012 foram de 12,8% em Maceió - AL a 21,3% em São Paulo - SP, confirmando as grandes diferenças regionais verificadas desde a fase I do estudo ISAAC, que demonstrou variação de 27,1% em Salvador - BA até 9,6%, em Itabira - MG (SOLÉ *et al* 2001; SOLÉ *et al* 2015).

No mundo, o ISAAC em sua fase I mostrou uma média de sibilos nos últimos 12 meses de 13,8% (variação de 1,6% na Índia até 36,0% na Escócia) (ISAAC, 1996). Na América Latina, 52.549 questionários foram analisados para a faixa etária de 13 e 14 anos, a prevalência de sibilos nos últimos 12 meses variou de 6,6% a 27,0% (média de 19,7%) (ISAAC, 1996), um pouco acima da prevalência encontrada neste estudo, sugerindo que Curitiba - PR apresenta prevalência média um pouco menor do que as encontradas na América Latina.

Fatores ambientais, socioeconômicos e genéticos tem sido apontados como prováveis responsáveis pelas diferentes taxas de prevalência de asma observadas entre centros internacionais e nacionais. O presente estudo mostrou que a prevalência vem diminuindo gradualmente, desde a primeira aplicação do questionário ISAAC, em 1996. Se analisarmos o período de 18 anos, desde a obtenção dos dados da fase I, verificamos que o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país aumentou, foi de 0,72 em 1993 para 0,80 em 2012, porém não houve correlação significativa entre o IDH

e a taxa de prevalência da asma. Esses dados são corroborados se considerarmos o Produto Interno Bruto, que teve o mesmo comportamento, foi de US\$ 3.040 em 1994 para US\$ 11.630 em 2012 (SOLE *et al.*, 2015). Embora a melhoria do nível econômico do país tenha ocorrido, não podemos inferir à tal condição a mudança nas taxas de prevalência, uma vez que as regiões norte e nordeste foram as mais beneficiadas economicamente. Outro fato a ser considerado foi a aprovação, em dezembro de 2010, das normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que destinou ao programa de asma e rinite, medicamentos do Elenco de Referência Nacional, tornando viáveis a criação de programas de atenção aos pacientes com asma, o que explicaria a diminuição da prevalência de asma ativa e de exacerbações graves (SOLE *et al.*, 2015). Isto poderia justificar a redução da prevalência de asma ativa e formas graves, mas não redução da prevalência de asma alguma vez na vida, pois o acesso ao tratamento pode promover o controle da doença mas não previne sua instalação (BEASLEY; SEMPRINI; MITCHELL., 2015).

Outros fatores que podem estar implicados no melhor controle da asma são os programas de educação continuada para os profissionais que atuam na atenção básica e programa de saúde da família. Em dezembro de 1999, o Ministério da Saúde do Brasil e várias sociedades médicas, entre elas a Sociedade Brasileira de Pediatria, estabeleceram as bases do Programa Nacional de Controle da Asma. O programa objetivou difundir o conhecimento não apenas para os profissionais de saúde, mas também para os pacientes e seus familiares. As limitações culturais e econômicas são grandes barreiras, considerando que a criança com asma depende da cooperação de sua família ou de seus responsáveis. A adesão ao tratamento da asma é um problema em todo o mundo, e mesmo nos países desenvolvidos há dificuldades: os profissionais de saúde não estão familiarizados com as novas drogas disponíveis, e os pacientes sofrem limitações socioeconômicas para sua utilização (BARRETO *et al.*, 2014).

O diagnóstico médico de asma, foi avaliado pela questão 6: “alguma vez você já teve asma?”. Essa pergunta investiga o diagnóstico prévio de asma e apresenta alta especificidade, porém baixa sensibilidade (BURR *et al.*, 1989). O emprego do diagnóstico médico de asma na identificação dos possíveis casos induz ao subdiagnóstico e impede que se saiba qual é a real dimensão da asma na população

estudada. Os resultados do presente estudo mostraram que 13,2% dos adolescentes já haviam recebido este diagnóstico, contrastando com a presença de sintomas no último ano, de 17,5%, o que sugere o subdiagnóstico de asma. Várias possibilidades foram aventadas para explicar essa diferença, visto que o diagnóstico médico de asma mostra-se inferior à prevalência de asma na maioria dos centros que realizaram o estudo em 2003 e 2012 (SOLE *et al.*, 2015). Dificuldade de acesso aos serviços de saúde, consultas de rotina realizadas com longo intervalo no período da adolescência, dificuldades no reconhecimento da asma por parte dos pacientes e/ou familiares, dificuldade do diagnóstico da asma por médicos, principalmente no período intercrítico e diferenças regionais na nomenclatura da asma são as possíveis causas do subdiagnóstico. Nos locais onde se utilizou outro sinônimo, como bronquite, as respostas foram superiores para asma ou bronquite alguma vez, em relação à presença de sibilos nos últimos 12 meses (PASTORINO, 2005). Em Montes Claros - MG, 15,8% responderam apresentar sibilos nos últimos 12 meses e 23,8% bronquite alguma vez na vida. Em Cuiabá - MT, as taxas foram de 21,2% e 26,4% para as mesmas questões. Em Santo André - SP, resposta para asma alguma vez na vida foi afirmativa em 9,0% dos adolescentes, enquanto para bronquite alguma vez na vida, 28,0%. O fato da asma ser uma doença crônica, com necessidade de acompanhamento regular, faz com que sinônimos sejam usados para que o paciente e/ou família, aceitem com mais facilidade (COELHO *et al.*, 2016; JUCÁ *et al.*, 2012; PASTORINO, 2005).

A falta de um diagnóstico adequado da asma implica em vários problemas relacionados às políticas de saúde pública e à falta de reconhecimento da doença pode aumentar os riscos de morbimortalidade, principalmente considerando-se que os adolescentes apresentam risco cerca de duas vezes maior que as populações mais jovens, apresentando as maiores taxas de mortalidade (AKINBAMI; SCHOENDORF, 2002). Com a introdução das diretrizes médicas e dos consensos sobre a asma, houve maior difusão do conhecimento sobre a doença e com isso o termo asma passou a ser mais empregado por médicos e pacientes em substituição aos eufemismos usados, como bronquite e traqueobronquite (SOLE *et al.*, 2015). A partir dessa mudança de conduta, atribuindo o nome correto à doença, espera-se que a prevalência de diagnóstico médico de asma se aproxime cada vez mais da prevalência real de asma.

O diagnóstico de asma pela pergunta direta “já apresentou asma alguma vez na vida?” é mais simples e específica, mas pouco sensível. O limite temporal de 12 meses facilita a lembrança dos sintomas. Neste estudo, 39,2% relataram asma alguma vez na vida, e 17,5% apresentaram sintomas nos últimos 12 meses. Autores relataram menor percentual de resposta para asma alguma vez na vida, em relação a sibilos nos últimos 12 meses, dado que se mostra contraditório (PASTORINO, 2005). Na América Latina, a prevalência de asma alguma vez apresentou média de 12,6% com variação de 5,5% a 28,0% e sibilos nos últimos 12 meses, média de 19,7% com variação de 6,6% a 27,0% (MALLOL *et al.*, 2000).

No mundo, os dados publicados na fase I mostraram em média 13,8% de respostas positivas a sibilos no último ano e 11,3% de asma alguma vez na vida (variação de 1,4% a 30,4%), com grandes diferenças regionais e mesmo dentro de cada país (ISAAC, 1998).

A gravidade da asma é avaliada pelas questões 3, 4 e 5, referentes ao número de crises, sono prejudicado pelos sibilos e limitação da fala por sibilos no último ano. Neste estudo, 16,4% tiveram três ou menos crises e 2,7% dos adolescentes tiveram 4 ou mais crises, 10,6% apresentaram asma noturna e 4,1% relataram crise de asma grave. Resultados obtidos em São Paulo - SP revelaram que 24,7% dos adolescentes responderam ter apresentado pelo menos uma crise de sibilância, 14,5% ter seu sono prejudicado por sibilos e 5,6% ter limitação da fala por sibilos no último ano (CASAGRANDE *et al.*, 2008). Esses índices demonstraram maior gravidade da asma em relação aos obtidos no presente estudo. Em estudos realizados em anos anteriores, em São Paulo - SP, os resultados foram 24,6%, 12,0% e 2,4% para as respectivas perguntas.

Alguns trabalhos correlacionam a prevalência e gravidade da asma com os níveis de poluentes das diferentes cidades. Em 2007 foi realizado um estudo multicêntrico com o objetivo de correlacionar a exposição aos poluentes do ar como o ozônio, monóxido de carbono, dióxido de nitrogênio e dióxido de enxofre com a prevalência de asma, rinite e eczema atópico. Foram analisados 16209 adolescentes de São Paulo – SP, Santo André – SP, Curitiba - PR e Porto Alegre – RS. Dados sobre a qualidade do ar e condições socioeconômicas foram comparados com a prevalência

dos sintomas das doenças alérgicas e apesar de não ter sido detectado um padrão característico dos sintomas avaliados ou um poluente específico, os dados sugeriram uma relação entre a exposição elevada a poluentes fotoquímicos do ar e maior prevalência de sintomas alérgicos (SOLÉ *et al.*, 2007). Em São José dos Campos – SP, foi realizado um estudo com dados de internação por asma em crianças com até 10 anos de idade residentes na cidade e concentrações de material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 micra, dióxido de enxofre e ozônio, além dos dados sobre umidade relativa do ar e temperaturas. Concluiu-se que houve forte correlação entre as internações e os poluentes material particulado e dióxido de enxofre. Exposições a material particulado e dióxido de enxofre estiveram associadas a riscos relativos significativos de 1,01 a 1,04 para internação por asma no mesmo dia e em até três dias após exposição. Aumento nas concentrações destes poluentes elevaram o risco de internação entre 8,0% e 19,0% (AMÂNCIO; NASCIMENTO, 2012).

Os resultados obtidos na fase I do ISAAC mostraram uma média de 21,5% para pelo menos uma crise de sibilos, 11,5% para sono prejudicado por sibilos e 4,9% para fala limitada por sibilos no último ano, percentuais acima dos encontrados no presente estudo. Dados relacionados com limitação da fala no último ano mostraram maior gravidade da asma em Belém - PA (6,6%), Porto Alegre - RS (5,7%) e Maceió - AL (5,4%). Santo André – SP (3,0%), Montes Claros – MG (3,2%), Recife - PE (4,0%) e Cuiabá - MT (4,0%) tiveram menores taxas de resposta afirmativa. As prevalências médias para os países da América Latina foram de 9,0% para sono prejudicado por sibilos no último ano (variação de 3,9% a 15,2%) e 4,7% para fala prejudicada por sibilos no último ano (variação de 1,3% a 10,1%) (MALLOL *et al.*, 2000). Os dados mundiais mostraram taxa de 3,8% (variação de 0,4% a 13,3%) para fala limitada pelos sibilos. No presente estudo, sono prejudicado por sibilos e limitação da fala caracterizando asma de maior gravidade foi mais prevalente no gênero feminino, fato concordante com a literatura (MAGALHÃES *et al.*, 2011). A menor gravidade da asma em nosso estudo pode ser explicada pelo fato dos pacientes terem acesso ao tratamento através da distribuição gratuita de medicamentos pelo Sistema Único de Saúde.

No presente estudo, 20,0% dos adolescentes apresentaram sibilos após exercícios físicos, sendo a maior frequência encontrada no gênero feminino (22,4% versus 17,2%) ($p < 0,05$). Esses dados são semelhantes aos encontrados por outros autores como em Pouso Alegre - MG, onde a taxa foi de 22,0% e em Recife - PE, 23,0% e inferior à taxa encontrada em Salvador - BA 34,6% (MAGALHÃES *et al.*, 2011).

5.2 RINOCONJUNTIVITE

O segundo módulo do QE objetiva identificar os indivíduos com rinite e rinoconjuntivite. Os sintomas de rinite alguma vez na vida, na ausência de resfriado ou gripe, ocorreu em 46,0% do total de adolescentes, sendo que nos últimos 12 meses, 34,7% relataram esse sintoma. Comparando com os dados obtidos em São Paulo - SP, 39,9% referiram sintomas alguma vez na vida e 30,1%, nos últimos 12 meses, dados inferiores aos encontrados em Curitiba - PR. O primeiro estudo realizado na América Latina utilizando o protocolo ISAAC (fase I), ocorreu em São Paulo - SP. Em seguida foram realizadas mais seis pesquisas em outras cidades brasileiras, envolvendo 20.587 adolescentes de 13 e 14 anos (BORGES *et al.*, 2006). Comparando com dados obtidos em 1996, 1999 e 2002, em São Paulo - SP, observamos positividade na questão 1 em 45,3%, 44,5% e 41,3%. Com relação a questão 2, observamos 34,0%, 34,2% e 30,1%. Em Santo André - SP, 40,0% dos adolescentes responderam afirmativamente à questão 1 e 28,3% à questão 2 (GONZALEZ CCMV., 2004). Na fase I do ISAAC, a média nacional no Brasil foi de 49,0% para a questão 1 e 34,2% para a questão 2, dados semelhantes aos encontrados no presente estudo.

Na Espanha, os percentuais foram de 49,7% e 35,5%, respectivamente (CARVALHO *et al.*, 2000). Na África do Sul, 40,8% e 33,2% (MERCER *et al.*, 2004). No Quênia, os dados comparativos do ISAAC fase I (1995) e III (2001), mostraram aumento na prevalência de rinite alguma vez na vida de 32,4% para 43,0% e rinite no último ano, de 25,3% para 31,4% (ESAMAI; AYAYA; NYANDIKO, 2002). No México sintomas nasais no último ano foi relatado por 23,5% e na Argentina 40,0%, sendo que 49,5% tiveram rinite alguma vez na vida (TATTO-CANO *et al.*, 1997; TEIJEIRO, A., 2005). No Reino Unido, comparando-se os dados obtidos na fase I e fase III, observou-

se que houve um aumento na prevalência de sintomas de rinite alguma vez na vida de 7,6% (34,8% em 1995 para 37,4% em 2002) (ASHER *et al.*, 2006).

Em relação ao diagnóstico de rinoconjuntivite, a prevalência foi de 20,1% no presente estudo. Estudos realizados em Curitiba - PR em 1995, 2001 e 2009, demonstram um aumento gradual na prevalência de rinoconjuntivite, com 14,2%, 17,2% e 18,9%. Em São Paulo - SP, a prevalência foi de 19,8%, valor próximo ao encontrado neste estudo. Em 1995, 1999 e 2002, os valores foram 14,4%, 13,9% e 12,2%. Em Santo André - SP a prevalência foi de 14,0%. Os dados mundiais da fase I, obtidos a partir da aplicação de 463.801 questionários em alunos de 13 e 14 anos mostraram grande variação na prevalência mundial de rinoconjuntivite, com prevalência média de 13,4% (variação de 1,4% a 39,7%) (STRACHAN *et al.*, 1997).

A média brasileira obtida na fase III do ISAAC foi de 15,9%. Comparando os dados da fase III do ISAAC, com dados do ano de 2012, verificamos que houve aumento da prevalência em alguns centros e diminuição em outros. Em Recife - PE a prevalência aumentou de 14,5% para 17,3%, em Maceió - AL, de 13,8% para 19,2%, em Belo Horizonte - MG, de 14,5% para 18,3%, em São Paulo - SP, de 12,2 para 24,5% e em Curitiba - PR, de 17,2% para 18,8%. Exceto em Curitiba - PR, o aumento foi estatisticamente significativo. Os dois locais onde a prevalência diminuiu foram: Belém - PA, de 28,5% para 27,9% e Aracaju - SE, de 17,4% para 15,4%. Ao considerarmos a média de todos esses locais, temos uma prevalência de 16,2% em 2003 e 20,6% em 2012, valor bastante próximo ao encontrado no presente estudo (SOLÉ *et al.*, 2015).

No Reino Unido, comparando-se os dados obtidos na fase I e fase III com relação a prevalência de rinoconjuntivite, houve uma redução de 17,7% (18,4% em 1995 para 15,1% em 2002) (ASHER *et al.*, 2006).

Com relação à rinite e rinoconjuntivite, verificamos aumento na prevalência de ambas através dos dados mundiais. Excluindo-se o fator econômico, outro fator que poderia estar envolvido nesse aumento seria a poluição ambiental. Foram avaliadas a relação entre prevalência de asma, rinite e eczema e os níveis de poluentes fotoquímicos nos centros brasileiros que tinham controle da poluição atmosférica (São Paulo - SP, Santo André - SP, Curitiba - PR e Porto Alegre - RS). Não foi detectado um padrão característico entre os sintomas avaliados e um poluente do ar específico,

embora tenha sido constatado relação entre a maior exposição a poluentes fotoquímicos e a prevalência ou risco elevados de asma, rinite e eczema atópico (SOLÉ *et al.*, 2007). É importante ressaltar que Curitiba - PR tem monitoramento dos poluentes atmosféricos desde a década de 80, comprovando melhoria da qualidade do ar nos últimos anos (Secretaria do Meio Ambiente e Recurso Hídricos, 2016) (<http://www.semarnh.rn.gov.br> - acessado em 08 de agosto).

Com relação ao diagnóstico médico de rinite, 51,1% dos adolescentes responderam afirmativamente à questão 6 – “você tem rinite?”. Ao compararmos com a prevalência de rinite alguma vez na vida, que foi de 46,0%, percebemos a possibilidade de haver erro diagnóstico, classificando como pacientes com rinite, outras rinopatias. Em São Paulo - SP o diagnóstico médico foi dado em 18,9% dos adolescentes, sendo que 39,9% afirmaram ter tido rinite alguma vez na vida. Em Santo André - SP, os dados foram 29,0% de diagnóstico e 40,0% de positividade para a questão 1. A média nacional de diagnóstico médico de rinite foi de 19,9%, ressaltando a alta prevalência de diagnóstico médico de rinite em Curitiba - PR.

Com relação à morbidade, é importante ressaltar que embora muitas vezes a rinite e rinoconjuntivite sejam consideradas como doenças de menor gravidade quando comparadas à asma, promovem prejuízos na qualidade de vida de seus pacientes, seu desempenho, aprendizado escolar e produtividade no trabalho. Prejuízos físicos, psicológicos e sociais são vivenciados por crianças, adolescentes e adultos, que sentem-se incomodados com os sintomas de obstrução nasal, coriza e espirros, má qualidade do sono, com baixa concentração e cefaleia no dia seguinte (CAMELO-NUNES; SOLÉ, 2010). No presente estudo, 22,6% dos adolescentes relataram algum grau de interferência dos sintomas nas atividades diárias, sendo que em 3,9% dos casos, houve moderado ou muita interferência. A média nacional para essa questão foi 17,4% (ASHER *et al.*, 2006). Vários estudos realizados nos Estados Unidos e na América Latina, incluindo o Brasil, com o mesmo método, avaliaram a qualidade de vida, demonstrando que a obstrução nasal seguida pelos espirros e rinorreia foram os sintomas que mais incomodaram e interferiram de modo significativo na qualidade de vida desses pacientes.

A rinite alérgica é responsável pela perda de aproximadamente 2 milhões de dias de escola, sendo que, independente do dia, cerca de 10 mil crianças faltam à escola devido aos sintomas (CORTI *et al.*, 2010). Além disso, rinite e rinoconjuntivite encontram-se comumente associadas a outras doenças alérgicas, como asma, eczema atópico e conjuntivite alérgica e o custo decorrente dessas comorbidades aumenta ainda mais o impacto socioeconômico dessas doenças (CAMELO-NUNES; SOLÉ, 2010).

5.3 ECZEMA ATÓPICO

O terceiro módulo do QE avalia a prevalência do eczema atópico, que representa, na maioria dos casos, o início da marcha atópica. Acomete muitas vezes, pacientes com antecedentes familiares de atopia, onde fatores ambientais e genéticos podem ser determinantes na evolução natural da doença (CASTRO *et al.*, 2006).

O protocolo ISAAC utilizou a resposta positiva, concomitante das questões dois (“manchas na pele, que aparecem e desaparecem por pelo menos seis meses no último ano”) e questão três (“manchas em locais característicos”), o que denominou de “critério combinado”, para o diagnóstico de eczema atópico. O critério combinado associa características importantes da doença, como cronicidade, a recorrência e a localização em áreas específicas. Seu emprego perde um pouco de sensibilidade, mas ganha muito em especificidade; formas mais brandas podem não ser identificadas (CAMELO-NUNES *et al.*, 2004). Esse critério apresentou sensibilidade de 84,0% e especificidade de 93,0%, quando comparado ao diagnóstico de um dermatologista no Reino Unido (WILLIAMS *et al.*, 1996). No Brasil, quando foi realizada a validação do módulo 3, a positividade apenas da questão 2 obteve sensibilidade de 87,0% e especificidade de 98,0%, podendo ser considerada isoladamente para o diagnóstico de eczema atópico (YAMADA *et al.*, 2002).

No presente estudo, 14,5% dos adolescentes responderam afirmativamente a questão 1 (“você já teve mancha na pele alguma vez?”). Na Espanha a positividade para a questão 1 foi de 10,3%, no Canadá, 16,0%, no México 17,0%, na África do Sul, 17,3% (ISAAC, 1998). Os resultados da questão 1 encontrados em São Paulo - SP, nos

estudos de 1996, 1999 e 2002 foram respectivamente: 12,6%, 14,0% e 12,6% (PASTORINO, 2005).

Com relação à segunda questão (eczema no último ano), no presente estudo, 8,9% apresentaram sintomas de eczema nos últimos 12 meses, indicando doença ativa. Esse resultado é igual a média brasileira (8,9%) e inferior à média da América Latina (11,8%). Essa questão mostrou valores médios de 6,2% na Espanha, 10,6% no México, 11,9% na África do Sul, 14,1% no Canadá e 20,0% na Finlândia. Em Curitiba - PR, em 1995, 2001 e 2009, a frequência de sintomas nos últimos 12 meses foi de 3,8%, 3,7% e 7,0%, utilizando como critério diagnóstico resposta positiva à segunda questão. Os resultados encontrados em São Paulo - SP, nos estudos de 1996, 1999 e 2002 foram respectivamente: 8,1%, 8,8% e 7,3%. Em São Paulo - SP, a primeira questão teve 15,2% de positividade, 9,7% nos últimos 12 meses e presença de manchas em dobras, 7,0% (PASTORINO, 2005).

No presente estudo, com relação aos sintomas nas flexuras, 5,9% responderam que apresentaram sintomas em dobras, prevalência que se encontra entre as mais altas do sul do Brasil. Em Porto Alegre - RS a prevalência foi de 5,0%, Passo Fundo - RS 5,5%, Criciúma - SC 6,1% e São José - SC, 4,0%. Em São Paulo - SP a prevalência foi 4,8%, 4,6% e 3,7%, em 1996, 1999 e 2002, respectivamente, valores inferiores ao encontrado neste estudo (PASTORINO, 2005). Para a terceira questão, a prevalência também variou em todo o mundo, com média de 7,8% em Israel, 8,9% na África do Sul e 17,0% na Finlândia (ISAAC, 1998).

Em Santo André - SP os resultados para as questões um, dois e três, foram 13,9%, 7,0% e 3,0% respectivamente.

Ao utilizarmos o critério combinado, 1,4% dos adolescentes apresentaram eczema atópico no presente estudo. No Brasil, os centros participantes da fase I, módulo eczema, foram Porto Alegre - RS, Curitiba - PR, Recife - PE, Salvador - BA e São Paulo - SP e a prevalência média foi de 8,1% (variação de 3,7% a 9,2%), quando utilizado o critério combinado. Em São Paulo - SP, o critério combinado encontrou 4,8% de adolescentes com eczema atópico em 2012 e em anos anteriores a prevalência foi de 3,7% (1996) e 4,4% (1999). No mundo, a prevalência variou entre 1,0% na Albânia a 17,0% na Nigéria, considerando o critério combinado (WILIAMS *et al.*, 1999). Na Nigéria

a prevalência de eczema atópico, utilizando os critérios de Hanifin e Rajka foi de 8,7% (NNORUKA, 2004). No Reino Unido, 21,1% na fase I e 24,3% na fase II e na Finlândia 26,0%. No Reino Unido, comparando as prevalências encontrada com o critério combinado, nas fase I e III do ISAAC, observou-se redução de 29,0%, com valores médios de 16,2% (1995) e 11,4% (2002).

Ao compararmos as prevalências dos centros participantes na fase I com os dados de 2012, observamos que houve um aumento na prevalência média de 5,0% para 5,6%. Em Belém - PA o aumento foi de 6,2% para 7,9%, em Maceió - AL, de 4,0% para 5,1%, em Belo Horizonte - MG, de 5,2% para 5,4%, em São Paulo - SP, de 3,6% para 6,6% e em Curitiba - PR, de 3,7% para 5,7%. Em Recife - PE a prevalência diminuiu de 5,0% para 3,9% e em Aracaju - SE, de 7,9% para 3,4%, sendo estatisticamente significativo.

As questões quatro e cinco abordam a gravidade da doença e a interferência nas atividades diárias, que são consideradas indicadores de morbidade. Com relação ao desaparecimento completo das lesões no último ano, 9,4% dos adolescentes responderam afirmativamente no presente estudo. Quando questionados sobre a presença de distúrbio de sono no último ano causado pela doença (eczema grave) 4,4% responderam que tiveram seu sono perturbado pelo prurido. Esse dado é superior ao encontrado em São Paulo - SP e Palhoça - SC (2,7%), Itajaí - SC e Belém - PA (3,9%) e inferior ao encontrado em Porto Alegre - RS (5,0%), Brasília - DF (5,8%) e Salvador - BA (6,1%). Em Brasília - DF os autores relataram que a gravidade do eczema atópico parece ter diminuído no período de 1996 a 2002, uma vez que um número maior de adolescentes relatou remissão dos sintomas nos últimos 12 meses (6,4% versus 10,2%), além daqueles que deixaram de acordar à noite devido ao prurido (5,9% versus 17%) (BORGES *et al.*, 2008).

A questão seis, que aborda o diagnóstico médico de eczema atópico teve uma positividade de 13,2% no presente estudo. Esse resultado assemelha-se ao encontrado em Passo Fundo - RS, 13,4% e está superior aos encontrados em Belo Horizonte - MG 12,0% e São José - SC 11,7%. Ressaltamos a proporção entre o diagnóstico médico de eczema e a prevalência de “mancha na pele alguma vez na vida”, o que

pode indicar que o diagnóstico médico foi realizado, porém houve tratamento ou resolução espontânea das lesões.

No Brasil, entre os adolescentes, a primeira fase do ISAAC mostrou prevalência do diagnóstico médico de eczema entre 10,0% (Curitiba - PR) e 14,0% (São Paulo - SP). A positividade para esta questão em São Paulo - SP em 1996, 1999, 2002 e 2005 foi de 14,0%, 14,8%, 8,6% e 12,8%, respectivamente (PASTORINO, 2005). Em Santo André - SP, a positividade foi de 10,5%. Na África do Sul, 12,0%, no Canadá, 15,9% e na Finlândia 24,0%. Na América Latina a média foi de 10,4% (ISAAC, 1998).

O encontro de variações acentuadas nas taxas de prevalência observadas em diferentes áreas de um mesmo país e habitadas por populações de etnia semelhantes sugere que fatores ambientais influenciam na expressão da doença (CAMELO-NUNES *et al.*, 2004).

5.4 CONJUNTIVITE ALÉRGICA

O quarto módulo do QE avalia a prevalência de conjuntivite alérgica. Os estudos epidemiológicos avaliam a associação de sintomas oculares e nasais, diagnosticando a rinoconjuntivite, sendo difícil avaliar a prevalência de alergia ocular e sua relação com as outras doenças alérgicas. Apesar de sintomas oculares serem comuns entre adolescentes alérgicos, sua prevalência tem sido pouco estudada como entidade independente de rinite e o subdiagnóstico é frequente, assim como a identificação de sintomas associados e interferência na qualidade de vida (GERALDINI *et al.*, 2013).

No presente estudo, a primeira questão (“alguma vez teve problema com coceira nos olhos?”) apresentou positividade de 61,4%, enquanto 42,5% apresentaram sintomas nos últimos 12 meses (questão dois). A prevalência de sintomas de alergia ocular em adolescentes de Curitiba – PR foi previamente avaliada pela aplicação desse mesmo módulo de perguntas, a 3120 escolares no ano de 2009. Os resultados encontrados foram 62,0% para a questão um e 51,0% para a questão dois (GERALDINI *et al.*, 2013).

No presente estudo a prevalência de alergia ocular foi de 15,5%, considerando o critério de mais de três episódios de prurido ocular nos últimos 12 meses. Esse dado

mostra uma diminuição em relação ao estudo anterior, realizado em Curitiba - PR, em 2009, que mostrou prevalência de 20,7% (GERALDINI *et al.*, 2013).

Nos Estados Unidos, a Pesquisa Nacional de Avaliação da Saúde e Nutrição, demonstrou 40,0% dos participantes com prurido ocular e lacrimejamento (SINGH K, AXELROD S, BIELORY L., 2010). Na Suécia, a prevalência estimada de conjuntivite alérgica foi de 19,1%. Na Turquia, a prevalência de conjuntivite alérgica em crianças entre 6 e 14 anos foi de 7,1%. No Paquistão, a prevalência de conjuntivite em pacientes com idades entre 5 e 19 anos, foi de 19,2% (HESSELMAR *et al.*, 2001; KÜÇÜKÖDÜK *et al.*, 1996; BAIG *et al.*, 2010).

Na fase I do ISAAC a prevalência mundial de rinoconjuntivite foi de 15,1%, única questão que avaliou sintomas oculares, visto que o módulo 4 não faz parte do protocolo padrão (STRACHAN *et al.*, 1997). No Brasil, a fase III mostrou prevalência variando de 8,9% a 28,5% (SOLÉ *et al.*, 2006).

No presente estudo, a prevalência foi maior no gênero feminino, com 17,4% em comparação ao masculino com 13,3%. Fatores genéticos, hormonais e uso de cosméticos estão sendo investigados como possíveis causas. Geraldini *et al.*, 2013, relataram que todos os sintomas de alergia ocular pesquisados foram significativamente mais prevalentes em adolescentes do gênero feminino, incluindo prurido ocular, lacrimação, sensibilidade à luz e sensação de areia nos olhos.

Entre os adolescentes considerados com alergia ocular, 30,7% apresentaram de 1 a 3 episódios de lacrimação e 14,2%, referiram mais de 3 episódios, totalizando 44,9%. No estudo anterior realizado em Curitiba - PR, com a aplicação do mesmo questionário, 73,9% apresentaram lacrimação associada (GERALDINI *et al.*, 2013).

No presente estudo, com relação à sensibilidade à luz, 19,5% dos adolescentes apresentaram de 1 a 3 episódios e 10,4% relataram mais de 3 episódios, totalizando 29,9%. No estudo anterior, 45,7% apresentaram dificuldade em olhar para a luz (GERALDINI *et al.*, 2013). A sensação de areia nos olhos foi relatada por 23,4% dos adolescentes, sendo que em 16,4% aconteceu de 1 a 3 episódios e em 7,0%, mais de 3 episódios.

Sintomas oculares tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, podendo interferir mais do que os sintomas nasais e gerando altos custos diretos e

indiretos. Estudo europeu com mais de 200 pacientes com rinoconjuntivite concluiu que os sintomas oculares eram mais importantes que os sintomas nasais quando comparados aos controles (PITT *et al.*, 2004). No presente estudo, 32,6% dos adolescentes relataram alguma interferência em atividades diárias, sendo que em 1,5% o problema ocular interferiu muito. No estudo anterior, 54,4% dos adolescentes relataram alguma interferência em atividades diárias (GERALDINI *et al.*, 2013).

5.5 PREVALÊNCIAS COMBINADAS ENTRE ASMA, RINOCONJUNTIVITE, ECZEMA ATÓPICO E CONJUNTIVITE ALÉRGICA

No presente estudo as associações ocorreram da seguinte forma: associação de asma e rinoconjuntivite em 5,6%, asma e eczema atópico em 0,7%, rinoconjuntivite e eczema em 0,7%. A associação entre asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica ocorreu em 1,3% dos adolescentes.

Em São Paulo - SP, as associações foram mais prevalentes, com maior associação entre rinite e asma, com 9,4%, seguida de rinite e eczema atópico com 2,3% e asma e eczema atópico com 1,5%. A associação entre asma, rinite e eczema atópico ocorreu em 2,3% dos indivíduos.

No estudo realizado em Salvador - BA, a prevalência de sintomas de asma foi 3,2 vezes maior entre os portadores de rinite (MASCARENHAS *et al.*, 2016).

Em Curitiba - PR, estudo realizado em 1549 crianças com diagnóstico médico de asma persistente, sendo 38,6% com asma leve, 53,6% com asma moderada e 7,4% com asma grave, 38,5% referiam sintomas oculares. De acordo com a gravidade da asma, a frequência de sintomas oculares foi 34,6% na asma leve, 39,6% na asma moderada e 49,5% na asma grave. Com relação à rinite, 81,1% dos asmáticos tinham diagnóstico de rinite alérgica e 36,4% dos pacientes tinham asma, rinite e sintomas oculares (SOUZA *et al.*, 2010). Observamos que sintomas oculares são mais frequentes em indivíduos com asma mais grave. Asmáticos atópicos graves teriam níveis de IgE sérica mais elevados que nas formas mais brandas da doença, ocasionando assim, manifestações em outros órgãos (nariz e olhos) (SOUZA *et al.*, 2010).

Na Dinamarca, estudo realizado em 458 pacientes de 5 a 15 anos, com doenças alérgicas encontrou diagnóstico de conjuntivite alérgica presente em 42,0% dos pacientes com rinite e 24,0% dos asmáticos. Em pacientes com sintomas oculares a prevalência de rinite foi de 94,6% e 97,0% das crianças com conjuntivite alérgica também tinham rinite (GRADMAN; WOLTERS, 2006).

Em São Paulo - SP, estudo realizado com 207 pacientes de um a 45 anos, com conjuntivite alérgica persistente demonstrou que 88,5% tinham outras doenças alérgicas extraoculares, em 69,0% rinite e em 31,0% asma (MARBACK *et al.*, 2007). Em outra avaliação com asmáticos com idade inferior a 10 anos, verificou-se presença de sintomas nasais persistentes em 84,0% dos quais 32,0% apresentaram sintomas oculares com início aos três anos de idade (MASUDA *et al.*, 2008).

5.6 FATORES DE RISCO PARA ASMA

No presente estudo a análise multivariada realizada por regressão logística, mostrou que os fatores de risco para a presença de asma foram pai e mãe com asma, presença de sintomas de eczema atópico e conjuntivite alérgica, TCA positivo para *Blomia tropicalis* e presença de umidade na casa.

As doenças alérgicas podem ser consideradas resultado da interação entre a exposição, a falta de proteção e as características genéticas do indivíduo susceptível (GINA, 2014; ASHER *et al.*, 2010).

Após aplicação do QC da fase II do ISAAC, alguns centros brasileiros descreveram possíveis fatores de risco, associados à asma, destacando-se ter nascido prematuro, mãe tabagista, habitar domicílio com umidade e antecedentes de outras doenças alérgicas (SOLÉ *et al.*, 2014).

Estudos brasileiros com aplicação do QC encontraram que não há uniformidade nos fatores de risco dentro do país ((JUCÁ *et al.*, 2012; COELHO *et al.*, 2016; MASCARENHAS *et al.*, 2016).

Estudo realizado em São Paulo - SP, demonstrou que adolescentes com asma ou com positividade ao TCA apresentavam como fator de risco, familiares alérgicos, mas especialmente mãe alérgica. Após análise multivariada, mãe alérgica permaneceu

como fator de risco associado à asma e pai alérgico associado à positividade do TCA, comprovando a importância dos antecedentes alérgicos, tanto para o desenvolvimento da atopia como expressão da asma. Também foram fatores de risco a prematuridade, eczema em locais característicos e positividade no TCA. O fator de proteção encontrado foi o consumo de vegetais cozidos (PASTORINO *et al.*, 2006).

Em outro estudo realizado em São Paulo - SP, os fatores de risco significativamente associados à asma foram: sexo masculino, mãe fumante no primeiro ano de vida, presença de eczema em locais característicos e rinoconjuntivite (CASAGRANDE *et al.*, 2008). No estudo realizado em Tubarão - SC, a história de qualquer familiar com asma foi fator de risco para asma. Ter pai asmático teve maior chance para asma, diferente do encontrado em São Paulo - SP.

A presença de tabagismo intradomiciliar também foi fator de risco para asma, assim como moradia alugada no estudo realizado em Santa Catarina (BREDA *et al.*, 2009). Em Pouso Alegre – MG concluiu-se que antecedentes familiares de atopia, presença de animais, tabagismo e poeira representaram os fatores de risco mais importantes para a ocorrência de asma (MAGALHÃES *et al.*, 2011). Em Cuiabá – MT, a análise bivariada para avaliação dos fatores de risco relacionados à presença de asma ativa demonstrou associação com os seguintes fatores: sexo feminino, renda familiar menor que três salários mínimos, mãe asmática e ambos os pais asmáticos, tabagismo na gestação e no primeiro ano de vida, exposição aos animais em domicílio, tanto no primeiro ano de vida do adolescente como no momento atual, presença de umidade em casa no primeiro ano de vida, ausência de peixe na dieta e tempo de aleitamento materno menor de seis meses exclusivo ou não. Na análise multivariada, mantiveram-se como fatores de risco: tabagismo na gestação, aleitamento materno exclusivo menor de seis meses, renda familiar menor que três salários mínimos, sexo feminino, animais em casa no presente e ausência de peixe na dieta (JUCÁ *et al.*, 2012). Em Montes Claros – MG concluiu-se que a prevalência de asma não está relacionada apenas à predisposição genética, mas também associada ao histórico do indivíduo, sua condição social, exposição a poluentes como fumaça de tabaco e resposta positiva a alérgenos (COELHO *et al.*, 2016). No estudo realizado em Salvador - BA os fatores de risco após análise ajustada foram: rinite, eczema e sexo feminino. O padrão alimentar saudável,

definido pelo consumo moderado de alimentos saudáveis foi fator protetor para sintomas de asma (MASCARENHAS *et al.*, 2016).

Estudo realizado em Uruguaiana - RS, com pacientes asmáticos que responderam ao QC, mostrou que o aleitamento materno exclusivo por no mínimo 6 meses foi relatado por 62,6% dos casos, a exposição passiva ao fumo do tabaco e o fumo materno durante a gestação foram relatados em 36,4% e 17,5% dos casos, respectivamente. Quase 60,0% dos pacientes frequentaram creche no primeiro ano de vida e 79,0% referiu presença de animais no domicílio, principalmente cães (RIZZETTI, *et al.*, 2016).

As características geográficas, culturais e econômicas do Brasil, dividido em cinco grandes regiões, onde cada região tem características climáticas, nível socioeconômico e hábitos de vida diferentes tornam necessário que cada local acompanhe os dados de prevalência pra avaliar se medidas previamente adotadas estão realmente interferindo na diminuição das doenças alérgicas, assim como investigar os fatores de risco a cada período de tempo, acompanhando as mudanças ambientais.

5.6.1 GÊNERO DOS PARTICIPANTES

No presente estudo a prevalência de asma foi de 20,0% no gênero feminino e 14,6% no gênero masculino, porém o gênero não foi fator de risco para desenvolvimento de asma. O impacto do gênero varia consideravelmente da infância para a adolescência e idade adulta (MANDHANE *et al.*, 2005). Durante a infância, ser do gênero masculino é um fator de risco para asma devido ao menor diâmetro e maior tônus das vias aéreas, com menores fluxos pulmonares durante o primeiro ano de vida ser mais evidente em meninos. Na faixa etária de 6 a 7 anos, o risco de asma foi 2,4 vezes maior no gênero masculino (CASAGRANDE *et al.*, 2008). Na adolescência essa tendência se inverte. O predomínio de asma no gênero feminino pode ser explicado pelos efeitos imunomoduladores dos hormônios sexuais. Além das diferenças hormonais, os gêneros também diferem quanto ao desenvolvimento e a função pulmonar (HORNER; STRUNK, 2007). No gênero masculino há relativa lentidão no

desenvolvimento das vias aéreas quando comparado com o aumento dos volumes pulmonares. Já no gênero feminino o crescimento das vias aéreas e o aumento do volume pulmonar são proporcionais, consequentemente com maiores fluxos aéreos, o que é uma vantagem principalmente na sibilância envolvendo infecções virais. Na puberdade essas diferenças se reverterem com a aceleração de todos os índices de função pulmonar no gênero masculino (ALMQVIST; WORM; LEYNAERT, 2008). No estudo realizado em Santa Maria – RS, os autores encontraram predomínio de asma ativa, asma de maior gravidade, broncoespasmo induzido por exercício e tosse noturna entre as mulheres (CASSOL *et al.*, 2005). No trabalho realizado em Cuiabá – MT, houve associação entre gênero feminino e asma, tanto na análise bivariada, como na multivariada (JUCÁ *et al.*, 2012). Esses resultados diferem dos encontrados em Salvador - BA, onde a prevalência foi mais elevada no sexo masculino (9,62%) (MASCARENHAS *et al.*, 2016). Em Tubarão - SC a prevalência de asma também foi maior no gênero feminino e na análise multivariada, tornou-se fator de risco para asma (BREDA *et al.*, 2009).

5.6.2 VIA DE PARTO E PESO DE NASCIMENTO

A via de parto, normal (via vaginal) ou cesárea não foi fator de risco ou proteção para asma no presente estudo.

Nessa amostra, 65,0% dos participantes nasceram de parto cesárea, sendo que 89,2% tinham peso de nascimento acima de 2500 gramas. A maioria nasceu na data provável do parto (78,6%). O baixo peso de nascimento foi relatado como fator de risco para asma, entre crianças até cinco anos de idade (CHATKIN; MENEZES, 2005). Em outro estudo, o número de crianças nascidas por parto cesárea foi identificada como fator de risco para desenvolvimento de asma em uma época tardia da vida, se associado à história familiar de asma (WENG; WALKER, 2013). A associação entre o tipo de parto e sua influência no desenvolvimento de atopia e doenças alérgicas, especialmente no que se refere ao parto cesárea, tem mostrado resultados conflitantes. McKeever *et al.* (2002), na Inglaterra, e Bager *et al.* (2003), na Dinamarca, apontaram associação entre parto cesárea e risco para asma, ao passo que Xu *et al.* (2001), na

Finlândia, demonstraram associação entre esse tipo de parto com asma, rinite ou eczema atópico. Nafstad *et al.* (2003), na Noruega, relataram risco entre o parto cesárea complicado e a asma. Uma meta análise mostrou um risco relativo 20,0% maior de desenvolvimento de asma em crianças nascidas de parto cesariano (OR = 1,20, IC95%:1,14- 12,6) (THAVAGNANAM *et al.*, 2008). Esse risco pode aumentar para 59,0% quando o parto cirúrgico for emergencial, não eletivo (OR = 1,59, IC95% 1,44- 1,75), o que pode estar correlacionado com complicações e/ou infecções intrauterinas capazes de interferir mais diretamente na instalação da microbiota (TOLLÁNES *et al.*, 2008). No Brasil, Menezes *et al.* (2011), avaliando a associação entre parto cesárea e sibilos ativos e persistentes em crianças e adolescentes provenientes de duas coortes da cidade de Pelotas - RS, não encontraram evidências entre parto cesárea e subsequente risco de sibilos.

5.6.3 ALEITAMENTO MATERNO

O aleitamento materno superior a seis meses protege contra o desenvolvimento de asma (BENER *et al.*, 2007). Percebemos que no grupo estudado a taxa de aleitamento materno exclusivo até 4 meses foi de 43,6%. Ausência de aleitamento materno não foi fator de risco para asma no presente estudo. O aleitamento materno, exclusivo ou não, por menos de 6 meses, mostrou ser fator de risco para o desenvolvimento de asma ativa, com diferença estatística, mesmo após análise multivariada (JUCÁ *et al.*, 2012). Nagel *et al.*, em 2009, publicaram os resultados da fase II do ISAAC, sobre o efeito do aleitamento materno sobre asma, função pulmonar e hiperreatividade brônquica. Houve associação inversa entre aleitamento materno e sibilância, particularmente em países em desenvolvimento. Aleitamento materno por mais de seis meses, sendo dois meses de aleitamento materno exclusivo foi associado com menor taxa de sibilância em países em desenvolvimento, enquanto não houve associação da duração do aleitamento com a asma em países desenvolvidos. Entretanto, o efeito protetor do aleitamento materno foi limitado à asma não atópica, não se relacionando à asma atópica e sibilância associada a IgE. Esse dado pode explicar algumas controvérsias relacionadas com a ocorrência de sibilância em fase

mais tardia da infância. O efeito protetor do aleitamento materno só se confirmou para asma não atópica, em países em desenvolvimento. Em países desenvolvidos, onde a sibilância está mais associada com alergia, o aleitamento materno não se mostrou protetor, mesmo com amostra significativa (NAGEL *et al.*, 2009). Outros autores relataram ser o aleitamento materno por mais de quatro meses, associado a menor incidência de sibilância quando comparado a crianças que não receberam leite materno (KRAMER *et al.*, 2007; ODDY *et al.*, 1999).

Após revisão de artigos contra e a favor do aleitamento materno na prevenção de doenças alérgicas, concluiu-se que este deve ser encorajado por pelo menos 4 a 6 meses para toda criança, independente do seu risco, ou da história materna positiva para asma (FRIEDMAN; ZEIGER, 2005).

5.6.4 CONDIÇÕES DE MORADIA

A hipótese da higiene, proposta por Strachan em 1989, relaciona a menor exposição a microorganismos como fator de risco para desenvolvimento de doenças alérgicas. De modo geral, a hipótese da higiene pode explicar o aumento na prevalência de atopia em populações com melhores condições socioeconômicas e ambientais, mas em relação a asma não existe consenso (VASCONCELOS *et al.*, 2011). Em trabalho realizado com escolares de 6 a 7 anos não houve associação entre asma e os fatores de risco relacionados à hipótese da higiene como: presença de cão ou animais no domicílio, presença de irmãos mais velhos na casa, infecções comuns na infância, dieta e umidade (CASAGRANDE *et al.*, 2008).

Nesta amostra, 44,7% tinham irmãos mais velhos, 50,0% irmãos mais novos e 3,6% irmão gêmeo. Trinta e três por cento dos adolescentes dividiam o quarto com alguém no presente e 56,6% no primeiro ano de vida. A taxa de frequência a creche ou berçário foi 47,2% e ao jardim de infância foi de 83,9%. Nenhum desses fatores constituiu fator de risco para asma. Alguns estudos mencionam que a frequência ao jardim da infância pode contribuir para a formação do sistema imunológico do indivíduo e servir, portanto como fator protetor contra o desenvolvimento de asma por proporcionar a interação entre crianças de diferentes idades em um ambiente com alta

diversidade de microorganismos (BALL *et al.*, 2000) No estudo realizado em Montes Claros – MG, a chance de desenvolvimento de asma em crianças que frequentaram jardim da infância foi 1,67 vezes maior que nas demais (COELHO *et al.*, 2016).

5.6.5 EXPOSIÇÃO AOS ANIMAIS

No presente estudo, o contato com animais domésticos ou com animais de fazenda, dentro ou fora do domicílio, não aumentou a chance de desenvolver asma. Nesta amostra, 43,2% dos adolescentes tinham animal dentro de casa, sendo que 20,1% tinham cachorro e 7,4% tinham gato. No primeiro ano de vida, 19,9% tinham animal dentro de casa, sendo que 11,4% tinham cachorro e 3,0% tinham gato. O contato com animais, pelo menos uma vez por semana, fora de casa foi referido por 55,7% dos adolescentes no presente e 45,1% no primeiro ano de vida. O contato com animais de fazenda foi referido por 0,2% no presente e no primeiro ano de vida.

Exposição aos animais de estimação precocemente aumenta o risco de asma e sibilância em crianças mais velhas. O contato com animais domésticos, como cães e gatos foi documentado como fator de risco para desenvolvimento de asma em crianças. Os animais domésticos são considerados fontes de alérgenos intradomiciliares, e a relação entre a exposição aos mesmos na infância e desenvolvimento de sensibilização são complexas (BRUSSEE *et al.*, 2005). Fatores como época da chegada do animal ao domicílio, idade da criança à exposição, número de animais, carga alergênica do ambiente e história familiar de atopia podem modular a expressão da sensibilização a esses alérgenos (KORPPI *et al.*, 2008). Em adolescentes, a exposição a cães foi fator de risco para sintomas de asma, em todo o mundo (BRUNEDREEF *et al.*, 2012). Alguns estudos realizados no Brasil também demonstraram associação positiva entre asma e presença de animais, por um aumento da sensibilização associada ao contato com cães e gatos no primeiro ano de vida. No trabalho realizado em Cuiabá - MT verificou-se que a exposição domiciliar atual foi fator de risco para o desenvolvimento de asma e em Pouso Alegre – MG, os adolescentes que tinham contato com animais tinham 1,3 vezes mais chance de ter asma (JUCÁ *et al.*, 2012; MAGALHÃES *et al.*, 2011).

Já outras pesquisas revelam que se as crianças forem expostas ao animal

precocemente há menor risco de ocorrência de asma, pois a convivência criança-animal é tida como um fator protetor (APELBERG *et al.*, 2001).

No estudo realizado em Taubaté - SP, observou-se que 55,6% dos adolescentes possuíam animais de estimação e em 34,0% os animais ficavam dentro de casa. Apesar de mais da metade da população estudada possuir algum animal de estimação, não houve relação estatisticamente significativa entre asma ativa e presença de animais em casa (TOLEDO, 2007).

A associação entre a exposição a animais de estimação e o risco de asma têm sido difícil de determinar devido aos desenhos dos estudo (diferentes metodologias), pois o resultado depende tanto da duração e da intensidade da exposição ao animal, bem como da espécie animal a que a criança é exposta, o que pode levar a resultados heterogêneos.

A relação entre presença de animais dentro de casa e os sintomas de asma ainda permanece controversa na literatura. Alguns autores mostram que quanto maior o tempo de exposição aos alérgenos de animais, maior o risco de sensibilização e necessidade do uso de medicamentos para alívio dos sintomas de asma e recomendam a remoção destes alérgenos do ambiente como medida preventiva (LAU *et al.*, 2000; APELBERG *et al.*, 2001). Pesquisas com lactentes sugerem que os baixos índices de asma podem ocorrer em virtude da remoção de animais de estimação pelos pais que possuem antecedentes alérgicos (APELBERG; AOKI; JAAKKOLA, 2001).

Com relação ao local de moradia, nesta amostra apenas 3,4% moravam na zona rural com espaços abertos ou campos ao redor e 4,4% moraram no primeiro ano de vida. Local de moradia não foi fator de risco associado à asma no presente estudo.

A análise dos dados do ISAAC fase III, quanto à exposição aos animais de fazenda durante a gravidez e no primeiro ano de vida, documentou associação positiva com o aumento dos sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema em crianças de 6 a 7 anos (BRUNEDREEF *et al.*, 2012).

Entretanto, dados epidemiológicos mostram que crianças nascidas e criadas em ambiente rural entram em contato com maior diversidade de microorganismos como fungos e bactérias, o que confere a elas maior imunidade inata e adaptativa, incluindo

células regulatórias como mediadoras dessa proteção (FISHBEIN; FULEIHAN, 2012; JUCÁ *et al.*, 2012).

O contato com animais de fazenda quando criança, exposição a estábulos com idade inferior a um ano e consumo de leite de vaca in natura tem sido associados com menor prevalência de doenças alérgicas. Contudo, a exposição específica não foi completamente caracterizada. Ainda não está totalmente elucidado se o mecanismo ocorre pela exposição de partículas aerossolizadas de esterco de animais de estábulo ou pelo aumento à exposição de organismos gram-negativos e seus produtos nos alimentos (STRACHAN *et al.*, 2014).

No estudo realizado em Montes Claros – MG, as crianças de periferia foram comparadas às de áreas rurais pela distância aos recursos disponíveis na área urbana, e tiveram maior incidência de asma e eczema. Condições socioeconômicas comuns nessas áreas, como saneamento precário de moradias mais humildes e grande reservatório de antígenos inaláveis, podem ser facilitadoras do desenvolvimento de doenças (COELHO *et al.*, 2016; BACON *et al.*, 2009).

Viver em ambiente rural é um fator que tem sido apontado como protetor para o desenvolvimento de asma e de doenças alérgicas. Em trabalhos realizados no Rio Grande do Sul e em Pernambuco confirmaram-se diferenças nas taxas de prevalência entre as populações que habitavam centros urbanos e a região rural (SOLÉ *et al.*, 2007).

5.6.6 POLUIÇÃO EXTRA E INTRADOMICILIAR

A poluição atmosférica tem um impacto nas doenças alérgicas, principalmente nas respiratórias. Os agentes poluentes existentes no ar são responsáveis por exacerbações de asma, rinite e conjuntivite alérgica. Além do efeito direto, a poluição pode antecipar ou estender a estação polínica, que em Curitiba - PR ocorre na primavera, entre agosto e dezembro, causando alergia sazonal mais intensa e prolongada.

Os resultados da fase III do ISAAC mostraram uma associação positiva entre tráfego intenso e sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema atópico (BRUNEDREEF *et al.*, 2009).

Estudo realizado em Seul, em 2001, levando-se em conta uma população de 7511 crianças coreanas, de sete a 12 anos, revelou que a prevalência da asma e de outras doenças atópicas, como rinite, eczema e conjuntivite, foi maior em crianças vivendo em áreas mais poluídas (KIM *et al.*, 2001).

Entretanto a poluição externa não foi abordada no QC. Apesar da poluição ambiental extradomiciliar não ter sido abordada, vários estudos já demonstraram os efeitos nocivos dos poluentes atmosféricos sobre a saúde respiratória das crianças (MC CONNELL *et al.*, 2002; BERNSTEIN *et al.*, 2004; HONG *et al.*, 2004; GORDIAN *et al.*, 2006; GEHRING *et al.*, 2008).

A poluição intradomiciliar refere-se à fumaça de tabaco e combustível utilizado.

O tabagismo não foi um fator de risco para a asma no presente estudo, divergindo de vários resultados anteriormente publicados (MOSHAMMER *et al.*, 2006; KURZ; OBER, 2004; MEYERS *et al.*, 2005; STRACHAM *et al.*, 2006).

Na nossa amostra, a mãe fumou durante a gestação em 7,8% dos casos. Quando a criança tinha um ano de idade, 11,0% das mães fumavam e atualmente 7,6% fumam. Em 7,6% dos casos, alguém fuma dentro de casa. A prevalência de tabagismo pré e pós natal encontra-se bem abaixo dos dados divulgados pelo Ministério da Saúde, em 2015, que apontam Curitiba - PR como a terceira capital com maior número de fumantes. Segundo esse levantamento, 13,6% da população fumava, sendo 15,6% a incidência entre as mulheres e 11,6% entre os homens (<http://portalsaude.saude.gov.br> - acessado em 22 de junho de 2016). Outros estudos também relatam maiores índices de tabagismo, como o realizado em Taubaté – SP, com 41,0% de tabagismo passivo entre os adolescentes participantes (TOLEDO, 2007). No trabalho realizado em Taubaté, também não houve associação significativa entre tabagismo passivo e sintomas de asma ativa, assim como em outro estudo realizado em Montes Claros – MG (TOLEDO, 2007; MAIA *et al.*, 2004). A fumaça do tabaco é um poluente ambiental de grande impacto, uma vez que é composto de várias substâncias tóxicas, carcinogênicas e mutagênicas que atuam negativamente na saúde dos fumantes ativos e também nos passivos (BOLDO *et al.*, 2010).

A exposição passiva à fumaça de cigarro tem sido relacionada à doença sibilante nos primeiros anos de vida e a asma na idade escolar. A exposição pré e pós natal à

fumaça de cigarro tem sido identificada como um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de sibilância em lactentes e asma nos escolares. Sabe-se que a fumaça de tabaco leva ao desenvolvimento de asma pela indução do aumento da interleucina 13, estímulo na produção de IgE, infiltração de células inflamatórias e hiperreatividade brônquica (MENZIES, 2011).

Em 2004, Jindal e Gupta publicaram que a exposição ao tabagismo intra útero poderia ser um fator de risco independente, responsável pelo aparecimento precoce da asma (JINDAL; GUPTA, 2004). Alterações na função pulmonar de crianças e adolescentes expostos à fumaça de cigarro, foram observados em pesquisa realizada na Galícia – Espanha (BARCALA *et al.*, 2007). A exposição ao fumo de tabaco durante a gestação aumenta o risco de asma e sibilância na adolescência e as alterações na função pulmonar dessas crianças não teriam relação com alterações da função imunológica ou atopia, mas sim com possíveis alterações epigenéticas do tabaco (HOLLAMS *et al.*, 2014).

Em Tubarão - SC a presença de tabagismo dentro de casa foi um fator de risco para asma, assim como publicado previamente por Mitchell *et al.* em 2001, em seu estudo multicêntrico onde adolescentes de 13 e 14 anos apresentaram maior risco de sintomas asmáticos quando tinham familiar fumante dentro de casa, principalmente a mãe (BREDA *et al.*, 2009). Em Montes Claros – MG, o único fator ambiental relacionado ao maior desenvolvimento de asma foi a presença de fumante no domicílio, que aumentou em 1,53 vezes a chance de desenvolvimento da doença (COELHO *et al.*, 2016) e em São Paulo – SP, o tabagismo materno ou familiar promoveu o desenvolvimento e/ou agravamento da asma (CASAGRANDE *et al.*, 2008). Outro trabalho realizado em Pouso Alegre - MG demonstrou que adolescentes expostos à fumaça de cigarro apresentavam mais crises de asma e tinham na análise individual 1,5 vezes mais chances de terem asma (MAGALHÃES *et al.*, 2011). No trabalho de Jucá *et al.* (2012), a presença de tabagismo materno na gestação foi fator de risco para desenvolvimento de asma.

As crianças são particularmente vulneráveis aos efeitos do tabagismo passivo, visto que seus sistemas respiratório e imunológico são estruturalmente imaturos (ROSEMBERG, 1985; HAWAMDEH *et al.*, 2003; JINDAL; GUPTA, 2004). Trabalho

realizado em Londres – Reino Unido, evidenciou que a presença de asma na idade de 10 anos é mais comum (82,0%) em crianças que foram expostas ao tabagismo intradomiciliar quando lactentes, em relação às não expostas (COOK; STRACHAN, 1999). Nos filhos de pais fumantes há maior incidência de doenças nas vias aéreas superiores, morte súbita do lactente, asma, estado de mal asmático e retardo mental “idiopático” (ACHUTTI, 2001; ROSEMBERG, 2002). Na Suécia, estudo com 8008 participantes de 15 a 69 anos, mostrou que o tabagismo passivo na infância é um fator de risco tanto para asma diagnosticada por médico, quanto para asma induzida por exercício em adultos. Esse fato indica que os efeitos da exposição ao tabagismo passivo na infância podem ser persistentes. O estudo evidenciou também que crianças expostas ao tabagismo passivo têm maior probabilidade de serem fumantes quando adultos (LARSSON *et al.*, 2001).

Outro estudo, realizado em Trinidad e Tobago, em 2002, indica que a exposição à fumaça do cigarro está associada com uma prevalência aumentada de sintomas de asma e rinite em crianças em idade escolar, mesmo levando em conta o clima tropical, em que mais tempo é dispendido pelas pessoas fora de casa e as casas têm sistema de ventilação aberta (MONTEIL *et al.*, 2004).

5.6.7 COMBUSTÍVEL UTILIZADO PARA AQUECIMENTO DA CASA E PARA COZINHAR

No presente estudo, o tipo de combustível não foi fator de risco para asma.

O combustível mais utilizado para cozinhar foi o gás, relatado por 90,5% dos casos no presente e no primeiro ano de vida, 91,9%. No Brasil o gás é o combustível mais utilizado para cozinhar e mais recentemente para aquecimento da água. Conhecido também como gás liquefeito de petróleo, é uma mistura de hidrocarbonetos, predominando o propano e o butano. Com relação ao sistema de aquecimento do ambiente, a maioria das residências não dispõe de sistema de aquecimento, fazendo uso de aquecedores elétricos por períodos curtos do dia, apenas nas estações mais frias do ano. Estudo realizado em Toronto – Canadá, mostrou que crianças que viviam em casas com fogões à lenha tiveram níveis mais baixos do volume expiratório forçado

de primeiro segundo, quando comparados com aqueles que viviam em casas com outros tipos de aquecimento e fogões elétricos (HOSEIN *et al.*, 1989).

5.6.8 UMIDADE NA CASA

No presente estudo a presença de umidade na casa foi fator de risco para asma. A maioria dos adolescentes relatou que o quarto não tinha aquecimento (96,2% no presente e 94,7% no primeiro ano de vida). A casa não tinha sistema de refrigeração em 89,2% no presente e 94,5% no primeiro ano de vida. A presença de mancha de umidade nas paredes ou no teto foi referida por 32,4% no presente e 27,8% no primeiro ano de vida. A presença de mofo (bolor) visível nas paredes ou no teto foi relatada por 22,7% no presente e 21,0% no primeiro ano de vida. A maioria não tinha forração no chão do quarto (75,8% no presente e 64,4% no primeiro ano de vida).

O ambiente domiciliar tem sofrido modificações decorrentes da modernização das cidades, e essas mudanças podem estar implicadas nas alterações da prevalência de asma, uma vez que a criança passa a maior parte de seu tempo dentro do domicílio. Carpetes, sistemas de refrigeração e aquecimento das casas resultam em diminuição da ventilação, bem como aumento da umidade, levando à maior proliferação de alérgenos, como ácaros da poeira, fungos e baratas (BJÖRKSTÉN, 1997).

A presença de mofo ou bolor é um indicador de níveis elevados de umidade, favorecendo o crescimento de ácaros e fungos, que são capazes de desencadear sintomas em crianças asmáticas previamente sensibilizadas.

Na América Latina, em estudo realizado na Costa Rica por Ly *et al.* (2008), foi relatado que a exposição ambiental de crianças asmáticas ao mofo e à umidade estaria relacionada à hiperresponsividade brônquica. Bonner *et al.* (2006) em seus estudos em Nova Iorque, demonstraram que a exposição domiciliar ao mofo estaria associada a crises de asma ou sintomas asmáticos em crianças atópicas. Outros estudos também verificaram a associação entre a presença de mofo e umidade com sintomas respiratórios em crianças (GARRETT *et al.*, 1998; SIMONI *et al.*, 2005). No trabalho realizado em Pouso Alegre - MG a presença de mofo, bolor ou umidade no quarto não se associou significativamente com a asma (MAGALHÃES *et al.*, 2011).

Tais achados sugerem a importância da implementação de medidas de controle em relação à exposição ao mofo, principalmente na infância.

5.6.9 IMUNIZAÇÃO

Com relação ao calendário vacinal, 88,8% foram vacinados para coqueluche, 92,2% para sarampo e 88,8% para tuberculose. É importante ressaltar que segundo dados da Secretaria Municipal de Saúde, a cobertura vacinal para tuberculose, coqueluche e sarampo no período entre 1994 e 2005 foi próxima de 100,0% (<http://www.saude.curitiba.pr.gov.br> - acessado em 12 de julho de 2016). O que poderia explicar a baixa cobertura vacinal relatada no nosso trabalho é o fato da vacina não conter o nome da doença, assim pais ou responsáveis não encontraram a vacina contra a tuberculose, pois esta encontra-se na carteira de vacinação como BCG. Da mesma forma, a coqueluche, nesta época, estava na composição da vacina tríplice bacteriana e a vacina para sarampo, na tríplice viral.

A relação entre vacinação e diversas doenças infectocontagiosas pediátricas com o desenvolvimento de doenças alérgicas permanece em debate. A relação da infecção pelo sarampo com o desenvolvimento posterior de atopia foi estudado em um grupo de adultos na Guiné-Bissau. O risco para atopia foi duas vezes maior no grupo de adultos que não havia apresentado sarampo na infância ou que havia recebido vacina, concluindo-se que a infecção pelo sarampo poderia prevenir o desenvolvimento de atopia (SHAHEEN *et al.*, 1996). Diferentemente, outro estudo descreveu maior percentual de atopia entre os casos que apresentaram infecção pelo sarampo (PAUNIO *et al.*, 2000). A vacinação contra sarampo, rubéola, caxumba e, especialmente, coqueluche pode estar relacionada ao desenvolvimento de alergias (KEMP *et al.*, 1997). Em contrapartida, estudos como os de Henderson *et al.* (1999) e Nilsson, Kjellman e Björkstén (1998) têm confirmado sua falta de associação com asma e atopia. Para a vacina BCG e a infecção por micobactérias, os estudos epidemiológicos revelam uma relação inversa com asma e alergias. Estudo com 867 crianças japonesas que realizaram teste tuberculínico antes da aplicação da vacina BCG, mostrou uma relação inversa entre positividade ao teste tuberculínico e a presença de IgE específica,

evidenciando que uma infecção prévia com tuberculose ou micobactérias ambientais poderia proteger o desenvolvimento de alergia (SHIRAKAWA *et al.*, 1997).

5.6.10 INFECÇÃO

5.6.10.1 PARASITOSE

No presente estudo a verminose não foi fator de risco para asma, sendo que na amostra, 8,3% tiveram verminose. Há evidências de que as verminoses intestinais, sobretudo as helmintíases, teriam efeito protetor no desenvolvimento de doenças alérgicas (PEREIRA, 2006).

As infecções por helmintos estão associadas ao desenvolvimento de resposta imune caracterizada por uma produção de citocina do tipo Th2, resultando em produção de níveis elevados de IgE e eosinofilia, semelhante ao encontrado na asma e em outras doenças atópicas (YAZDANBAKHSH; KREMSNER; VAN REE, 2002). O hospedeiro também apresenta uma forte e inespecífica resposta Th2/IL-4 dependente da síntese de IgE policlonal como mecanismo de escape do sistema imune, resultando na elevação dos níveis séricos de IgE total em indivíduos infectados com helmintos. Essa síntese de IgE policlonal pode ser um mecanismo de defesa dos helmintos contra os efeitos da IgE antiparasitária. O estímulo policlonal poderia suprimir a resposta alérgica pela redução de anticorpos IgE específicos, acarretando uma relação inversa entre os níveis de IgE total e específica (PEREIRA, 2006). Alternativamente, essa mesma IgE policlonal poderia ocupar os receptores de alta afinidade de mastócitos e basófilos, impedindo, assim, a fixação de IgE específica contra aeroalérgenos e, conseqüentemente, a degranulação celular durante a resposta alérgica. Essa atividade supressora pode ser a razão da diminuição da prevalência das doenças alérgicas em algumas populações dos trópicos (PEREIRA, 2006).

Uma possibilidade adicional no mecanismo de ação dos parasitas, entre eles os *Ascaris*, é compartilhar antígenos capazes de induzir resposta de anticorpos IgE com relação a elementos aos quais as pessoas estão expostas por via inalatória, como ácaros e barata (PEREIRA, 2006).

Em países em desenvolvimento com alta carga de infecções parasitárias, a prevalência de doenças atópicas é menor do que em países industrializados. As parasitoses são, provavelmente, as mais prevalentes infecções em crianças nas regiões dos trópicos (COOPER *et al.*, 2003). Estima-se que 1,4 bilhão de pessoas em todo o mundo estão infectadas por *Ascaris lumbricoides*, 1,2 bilhão, por *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* e 1 bilhão por *Trichuris trichiura* (CROMPTON, 2001).

A prevalência de atopia e infecção por helmintos e a relação com história de sibilância foi avaliada em 693 adultos de comunidades urbanas e rurais de Gâmbia, utilizando questionários, testes cutâneos, exame parasitológico de fezes e dosagem de IgE total. A prevalência de atopia na zona urbana foi de 35,3% e, na zona rural, de 22,5%. Não se observou uma associação estatisticamente significativa entre sibilância e atopia. Com relação aos exames parasitológicos, para os quais foi coletada apenas uma amostra de fezes, 17,0% da população urbana mostraram positividade para o *Ascaris lumbricoides*, sendo o mais prevalente, e na população rural 8,2% das amostras foram positivas principalmente para ancilostomídeos. Houve uma associação inversa entre atopia e infecções por helmintos: 7,0% dos sujeitos atópicos apresentavam infecção por helmintos, comparados a 13,0% dos sujeitos não atópicos (NYAN *et al.*, 2001).

Estudo sobre a influência da infecção helmíntica crônica na prevalência de atopia foi realizado em 520 crianças em idade escolar infectadas com *Schistosoma haematobium*. Em 132 crianças foi realizada dosagem de IgE específica para antígenos inaláveis, e em subamostra selecionada na base dos resultados dos testes cutâneos foi realizada a dosagem de citocinas. Em grupo randômico de 66 crianças, foi coletada uma amostra de fezes para realização do exame parasitológico para detecção de ovos de helmintos; 74,0% das amostras foram positivas para *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* ou ambos. A concentração de interleucina 10 era significativamente alta entre crianças infectadas, havendo uma associação negativa com resultados dos testes cutâneo alérgicos para antígenos inaláveis (VAN DE BIGGELAAR *et al.*, 2000).

No Brasil, indivíduos asmáticos, vivendo em área rural, infectados com *Schistosoma mansoni*, tiveram um curso de asma menos grave que os indivíduos asmáticos sem *Schistosoma*, habitantes de zona urbana e rural. A infecção por *S.*

mansoni parece modular a reação de hipersensibilidade nos testes cutâneos para antígenos inaláveis nos indivíduos altamente expostos à infecção (MEDEIROS *et al.*, 2004).

No Equador observou-se que as infecções parasitárias protegem em relação à sensibilização alérgica e à asma induzida pelo exercício, mas não em relação a outros sintomas de sibilos, rinite ou eczema. A intensidade da infecção por *Ascaris* ou *Trichiura* estava associada a uma redução da prevalência de alergia ao TCA, mas não à redução dos sintomas nas crianças alérgicas daquele país (COOPER *et al.*, 2003).

Em Campina Grande - PB foram avaliadas crianças com alta prevalência de ascaridíase (56,3%) e de asma (59,7%), sem associação entre ambas, dados corroborados por estudo realizado em região ribeirinha de Belém - PA (SILVA; ANDRADE; TAVARES-NETO, 2003; FREITAS *et al.*, 2012).

5.6.10.2 SARAMPO

No presente estudo, infecção por sarampo não foi fator de risco para asma. Nesta amostra, 7,8% tiveram sarampo.

Segundo o Ministério da Saúde, entre os anos de 2000 e 2006, 67 casos de sarampo foram confirmados, destes quatro casos importados de outros países e seis vinculados aos casos importados. O maior surto neste período ocorreu em 2006 com 57 casos confirmados no estado da Bahia. A partir do ano 2000 houve a implantação do plano de erradicação do sarampo, com aumento da cobertura vacinal através da implantação da vacina tríplice viral e notificação dos casos da doença com investigação dos casos importados. Como a incidência de sarampo relatada nesse estudo encontra-se acima da notificada à vigilância epidemiológica nesse período, acreditamos que outras doenças exantemáticas possam ter sido interpretadas pelos pais ou profissionais de saúde como sarampo, mesmo sem comprovação laboratorial e notificação.

5.6.10.3 TUBERCULOSE E VACINAÇÃO PELA BCG

No presente estudo, infecção por tuberculose não foi fator de risco para asma, pois não houve nenhum caso relatado da doença.

Dados do ISAAC fase II sobre tuberculose, vacina BCG no primeiro ano de vida e doenças alérgicas foram publicados em 2010. Participaram vinte centros, com um total de 23.901 crianças na faixa etária de oito a 12 anos. Além do QE, as crianças foram avaliadas para presença ou não de eczema flexural e realizaram testes cutâneos alérgicos. Um por cento (245) relatou ter tido tuberculose e 66,3% (15.857) disseram ter recebido vacina BCG no primeiro ano de vida. Asma, rinite polínica e eczema flexural nos últimos 12 meses, bem como eczema flexural no exame físico da pele, todos foram associados à história de tuberculose. Não houve associação significativa entre passado de tuberculose e TCA positivo. Vacina BCG no primeiro ano de vida não estava associada a desfecho algum de alergia (FLOHR *et al.*, 2010).

5.6.11 HISTÓRICO FAMILIAR

Antecedente familiar de mãe e pai com asma foi fator de risco para asma no presente estudo. Nesta amostra, 5,3% dos pais tinham asma, 31,6% rinite e 8,1% relataram eczema. Com relação as mães: 10,2% relataram asma, 43,4% rinite e 17,6%, eczema.

Histórico familiar de asma é fator de risco para ocorrência de asma em seus descendentes. Estudos anteriores já demonstraram que quando ambos os pais são asmáticos, a criança tem 80,0 a 90,0% de chance de desenvolver a doença, e quando apenas um dos pais é asmático, essa chance diminui para 30,0 a 40,0% (DUFFY, 1997). Com relação à predisposição genética, não existem marcadores genéticos bem definidos para cada doença alérgica, tornando um desafio explicar porque determinados fatores predispõem alguns indivíduos e outros não, nas mesmas condições, a desenvolver doença alérgica.

A história familiar positiva de atopia tem sido, em muitos casos, associada a risco aumentado de atopia nas crianças, sendo a mãe mais frequentemente envolvida.

Litonjua *et al.* (1998) conduziram estudo transversal examinando 306 crianças em 217 famílias com história de asma ou alergias em pelo menos um dos progenitores. O diagnóstico médico de asma na mãe ou pai foi associado a risco de asma na criança, e a mãe foi mais relacionada (OR = 5,0) do que o pai (OR = 1,4) em crianças menores de cinco anos, mas o risco se tornava semelhante após essa idade. Liu *et al.* (2003) descreveram maior risco para atopia nas crianças com mães (e não pais) que apresentavam níveis séricos elevados de IgE.

No Brasil, estudo realizado em Tubarão - SC, ter pai asmático teve maior chance para asma (BREDA *et al.*, 2009). Em Montes Claros – MG, crianças cujos pais, particularmente a mãe apresentavam asma, rinite ou eczema apresentaram chance 3,02 vezes maior de desenvolver asma (COELHO *et al.*, 2016). Magalhães *et al.*, (2011) relataram que os alunos que tinham histórico familiar de atopia apresentaram, na análise individual 1,3 vezes mais chance de ter asma em relação aos adolescentes sem estes sintomas. A passagem transplacentária de antígenos, anticorpos ou mesmo citocinas e outros fatores placentários assim como fatores imunológicos envolvidos na manutenção da gravidez podem estar associados a maior chance de desenvolvimento de doença alérgica em filhos de mães alérgicas (ARRUDA *et al.*, 2005).

5.6.12 DIETA

Com relação à dieta, foi abordado o consumo de carne, frutas, vegetais crus, vegetais cozidos, suco e refrigerante. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes com ou sem asma.

A adesão ao padrão saudável tem se mostrado como fator protetor em alguns estudos. Esses resultados são plausíveis, pois existem evidências de que a dieta com alto teor de antioxidantes, obtidos de frutas frescas, legumes ou ácidos graxos poliinsaturados, obtidos dos peixes e seus derivados, seja fator protetor para o desenvolvimento de resposta inflamatória associada à asma e seus sintomas (LITONJUA, 2008). Estudo desenvolvido nos Estados Unidos entre 1984 e 2000 aponta para os benefícios do padrão alimentar denominado prudente, que consiste em alta ingestão de frutas, legumes, peixes e grãos integrais, na redução dos problemas

respiratórios, quando comparado com outros padrões, com predomínio de alimentos pouco saudáveis, ricos em grãos refinados, carnes vermelhas, sobremesas e batatas fritas. Alguns trabalhos associam a dieta com predominância de alimentos tipo *fast food*, refrigerantes, açúcar e doces com o aumento do risco de sintomas de asma (Mascarenhas *et al.*, 2016). Em estudo realizado em São Francisco do Conde - BA, verificou-se que o padrão ocidental da dieta esteve associado com um aumento no risco de asma, diferentemente do padrão alimentar tradicional e saudável, o qual na medida em que havia um consumo maior se observava redução na presença dos sintomas de asma (SILVA *et al.*, 2013).

Em estudo realizado em Salvador - BA, com alunos entre 11 e dezessete anos, o padrão alimentar saudável, que na análise univariada se mostrou não associado aos sintomas de asma, após ajustes, o consumo moderado de alimentos saudáveis apresentou associação protetora para sintomas de asma (Mascarenhas *et al.*, 2016).

Em estudos onde o maior consumo de alimentos saudáveis não se mostrou como fator protetor, discute-se o fato das frutas, verduras e folhosos possuírem atualmente uma carga elevada de agrotóxicos. Os agrotóxicos são alergênicos e imunossupressores e podem aumentar a predisposição do indivíduo desenvolver doenças respiratórias. O estudo de Mascarenhas *et al.*, 2016, mostrou que a adesão ao padrão saudável reduziu em 39,0% a frequência dos sintomas de asma. O consumo moderado de alimentos com o padrão saudável tem maior variabilidade de alimentos como arroz, feijão e carne entre outros alimentos importantes para uma boa saúde.

A ausência de peixe na dieta mostrou ser um fator de risco significativo para o desenvolvimento de asma entre os adolescentes de Cuiabá. As dietas com baixos teores de antioxidantes ou ácidos graxos poliinsaturados são consideradas como fator de risco para o desenvolvimento de resposta inflamatória associada à asma (VISNESS *et al.*, 2010). Estudos tem demonstrado que a ingestão de frutas frescas em maior quantidade, ricas em flavonoides com suas propriedades antioxidantes, bem como a ingestão de ômega 3 proveniente do óleo de peixe, devido a seus efeitos antiinflamatórios, inibe a formação de leucotrienos e prostaglandinas, tendo efeito protetor em relação à asma (SCHNEIDER AP; STEIN RT; FRITSCHER CC; 2007).

5.6.13 SINTOMAS DE ECZEMA ATÓPICO E CONJUNTIVITE ALÉRGICA COMO FATORES DE RISCO PARA ASMA

No presente estudo, sintomas de eczema atópico e de conjuntivite alérgica foram fatores de risco para asma.

Muitos indivíduos atópicos iniciam seus sintomas alérgicos na infância com eczema, evoluindo, posteriormente, para asma. No estudo desenvolvido em Tucson, 18,0% das crianças que sibilavam persistentemente aos seis anos de idade já apresentavam eczema aos dois anos de idade, ao passo que apenas 7,7% das crianças que nunca sibilaram apresentaram esse achado cutâneo. Além disso, houve diferença significativa entre crianças com sibilância persistente e aquelas que nunca sibilaram em relação à positividade do TCA no mínimo a um alérgeno aos seis anos de idade, com 51,0% das crianças sibilantes persistente versus 33,8% das crianças que nunca sibilaram apresentando o TCA positivo (TAUSSING *et al.*, 2003).

5.7 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO

O TCA positivo para *Blomia tropicalis* foi fator de risco para desenvolvimento de asma nesse estudo. COELHO *et al.* (2016) também relataram resultado positivo ao TCA como fator de risco, com chance de 2,48 vezes maior de desenvolver asma. O TCA é o método mais empregado para o diagnóstico etiológico de doenças alérgicas, sobretudo as causadas por aeroalérgenos (SOLÉ *et al.*, 2011; ROSÁRIO FILHO *et al.*, 2013).

Atopia refere-se à maior produção de IgE em resposta ao contato prévio com determinados alérgenos ambientais e pode ser demonstrada pela detecção deste aumento através da dosagem sérica de IgE total ou específica, ou pela positividade ao TCA a uma bateria padrão de alérgenos presentes na região onde o estudo está sendo realizado (CHONG NETO; ROSÁRIO FILHO, 2009).

Entre causas frequentes de sensibilização em pacientes com doenças alérgicas estão os alérgenos intradomiciliares, incluindo ácaro da poeira doméstica, animais domésticos (cão e gato), insetos (baratas), fungos e alguns roedores (GRAFFIN; PHIPATANAKUL, 2009). No Brasil, os ácaros são os principais alérgenos na poeira

domiciliar e causam sensibilização atópica na maioria das crianças com alergia respiratória (ROSÁRIO FILHO, 1992). Em Curitiba - PR, estudo realizado com 3271 escolares (13 e 14 anos) e 3041 adultos (maior que 20 anos) demonstrou sensibilização ao ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) em 31,3% e 38,9% respectivamente (ESTEVES, 1998). Mais recentemente, em estudo realizado em Curitiba - PR, a positividade aos extratos de aeroalérgenos em crianças asmáticas com Dp foi 97,5%, *Blomia tropicalis* 91,3%, extrato misto de barata 24,1% e *Lolium* 16,5% (ROSÁRIO FILHO, 2002; SOUZA, ROSÁRIO FILHO, 2012).

Neste estudo, a positividade a pelo menos um alérgeno foi de 67,5%, sendo o Dp o alérgeno com maior positividade (60,2%) seguido pela *Blomia tropicalis* (56,8%). Estudos prévios realizados no Brasil revelaram que ácaros do gênero *Dermatophagoides* e *Blomia tropicalis* são os mais frequentes aeroalérgenos causadores de sensibilização, com frequências de positividade em TCA de 64,0 a 95,0% (BARRETO; FERREIRA, 2013). Esses agentes e as respostas imunológicas desencadeadas por eles são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da asma, pois crianças já sensibilizadas tem maior chance de desencadear crises de alergia ou agravá-las quando expostas constantemente a alérgenos específicos (SOLÉ *et al.*, 2007).

No grupo de adolescentes asmáticos, 82,3% apresentaram TCA positivo, sendo 70,5% polissensibilizados e 11,7%, monossensibilizados. Em estudo realizado com escolares em Curitiba - PR, com diagnóstico de asma persistente, 1249 pacientes foram submetidos ao TCA, sendo positivo para Dp em 57,1%, *Blomia tropicalis* em 50,8%, *Blattella germânica* em 22,6% e *Lolium perenne* em 19,1% dos casos (SOUZA *et al.*, 2010).

No grupo de adolescentes que não tem asma, 64,3% apresentaram TCA positivo, sendo 52,4% polissensibilizados e 11,9%, monossensibilizados. Entretanto, esses adolescentes podem apresentar rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica. Entre adolescentes de Belém - PA, a positividade para Dp, *Blomia tropicalis*, epitélios de cão e gato e *Periplaneta americana* foi significativamente maior nos asmáticos em relação aos não asmáticos. Sensibilização a alérgenos fúngicos, apesar

de ser baixa, foi a única capaz de discriminar os pacientes asmáticos (21,1% versus 1,2%) (BARRETO, 2010).

A relação entre asma e atopia é discutida, visto que muitos indivíduos sem asma podem apresentar resposta IgE a alérgenos ambientais, no entanto sem apresentar manifestação clínica de asma. A sensibilização, sem a presença de doença alérgica, confirma a hipótese de que doença alérgica é uma interação de fatores genéticos e ambientais, tornando a atopia apenas um destes fatores, talvez o mais importante para determinadas populações.

Embora a sensibilização possa não ser a causa direta da asma, o contato com alérgenos provoca exacerbações nas crises. O tipo de alérgeno e sua quantidade, o momento da sensibilização e o genótipo do indivíduo influenciam essa relação.

Nesse estudo, a positividade para todos os aeroalérgenos foi maior nos indivíduos asmáticos em relação aos não asmáticos.

A sensibilização alérgica entre pacientes identificados como asmáticos ativos é variável. Dados obtidos pelo ISAAC fase II apontam para a prevalência de positividade do TCA a aeroalérgenos de 13,3% em escolares de Uruguaiana – RS, sendo que 5,4% foram identificados como tendo asma atópica (sibilos no último ano com TCA positivo a pelo menos um alérgeno) e 20,9% como tendo asma não atópica (sibilos no último ano com TCA negativo). Em São Paulo - SP, estudo realizado em adolescentes verificou 46,8% de sensibilização, sendo aquela por Dp observada em 79,1% dos atópicos. O risco de sensibilização foi 2,16 vezes maior nos adolescentes com asma (PASTORINO *et al.*, 2008). Em Caruaru – PE, a prevalência de sensibilização foi de 54,0% para os asmáticos, com predomínio de sensibilização aos alérgenos da barata (SARINHO *et al.*, 2009). Em Belém a prevalência de sensibilização a um aeroalérgeno foi de 78,9% dos pacientes asmáticos e 64,7% em adolescentes sem asma. A sensibilização a mais de um alérgeno também foi elevada no grupo com asma (63,2%), entretanto a sensibilização não foi suficiente para discriminar a presença ou não de asma (BARRETO; FERREIRA, 2013). Em estudo prévio do mesmo autor, a sensibilização atópica discriminou pacientes asmáticos de não asmáticos, apesar de não ser fator de risco para o seu desenvolvimento (BARRETO, 2010).

Estudos transversais possuem como limitação o tempo e a cronologia em relação à exposição aos fatores de risco. Apesar dessa limitação, tem sido utilizados para reconhecimento de possíveis causas a serem incluídas em estudo de coorte, que são mais adequados para descrever os fatores de risco de uma doença.

Os resultados obtidos nos estudos baseados no protocolo ISAAC podem ser comparados entre si, uma vez que possuem a mesma metodologia. Os dados são úteis para diagnóstico da situação regional atual, servindo de subsídio para o planejamento de ações específicas para a prevenção e o controle da asma. A identificação dos fatores de risco associados à ocorrência de asma é um dos pré requisitos essenciais para o planejamento de programas eficazes de prevenção para as doenças alérgicas.

O planejamento e execução de programas de educação que visem ao controle da asma, mostrando a importância da alimentação balanceada, do aleitamento materno, da higiene ambiental adequada, poderão contribuir para a melhora na qualidade de vida de crianças e adolescentes.

6 CONCLUSÃO

- A prevalência de asma foi de 17,5%, de rinite foi de 34,7%, de rinoconjuntivite foi de 20,1%, de eczema atópico foi de 5,9% e de conjuntivite alérgica foi de 42,5%.
- Os fatores de risco associados à asma são: pai ou mãe com asma, presença de sintomas de eczema atópico e conjuntivite alérgica, TCA positivo para *Blomia tropicalis* e presença de umidade na casa.
- A positividade a pelo menos um alérgeno foi de 67,5%, sendo o Dp o alérgeno com maior positividade (60,2%) seguido pela *Blomia tropicalis* (56,8%).

REFERÊNCIAS

ABERG, N.; HESSELMAR, B.; ABERG, B.; ERIKSSON, B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991, **Clinical and Experimental Allergy**, v.25(9), p.815-819, 1995.

ACHUTTI A. Guia Nacional de Prevenção e Tratamento do Tabagismo, **1ª ed. Rio de Janeiro: Vitro Comunicação e Editora**; 2001.

AÏT-KHALED, N.; PEARCE, N.; ANDERSON, H.R.; ELLWOOD, P.; MONTEFORT, S.; SHAH, J.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three, **Journal Compilation**, v.64(1), p.123-148, 2009.

AKINBAMI, L.J.; SCHOENDORF, K.C. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality, **Pediatrics**, v.110(2), p.315-322, 2002.

ALMQVIST, C.; WORM, M.; LEYNAERT, B.; AND THE WORKING GROUP OF GA2LEN WP 2.5 GENDER. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review, **Allergy**, v.63(13), p.47-57, 2008.

ALVAREZ, G.M.L.; TORRES, M.A.; GARRIDO, B.J.; SUÁREZ-VARELA, M.M.; HERNÁNDEZ, G.G.; MONTANER, E.A.; AND THE GRUPO ISAAC ESPANOL FASE II. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase II: Methodology and results of the participation rate in Spain, **Anales Españoles de Pediatría**, v.55(5), p.400-405, 2001.

AMANCIO, C.T.; NASCIMENTO, L.F.C. Asma e poluentes ambientais: um estudo de series temporais, **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.58(3), p.302-307, 2012.

ANDERSON, H.R.; POLONIECKI, J.D.; STRACHAN, D.P.; BEASLEY, R.; BJÖRKSTÉN, B.; ASHER, M.I.; AND THE ISAAC PHASE 1 STUDY GROUP. Immunization and Symptoms of Atopic Disease in Children: Results From the International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **American Journal of Public Health**, v.91(7), p.1126-1129, 2001.

ANNESI-MAESANO, I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics, **Allergy**, v.54(57), p.7-13, 1999.

APELBERG, B.J.; AOKI, Y.; JAAKKOLA, J.J. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.107(3), p.455-460, 2001.

ARRUDA, L.K.; SOLÉ, D.; CAGNANI, C.E.B.; NASPITZ, C.K. Risk factors for asthma and atopy, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.5(2), p.153-159, 2005.

ASHER, M.I.; KEIL, U.; ANDERSON, H.R.; BEASLEY, R.; CRANE, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.A.; PEARCE, N.; SIBBALD, B.; STEWART, A.W.; STRACHAN, D.; WEILAND, S.K.; WILLIAMS, H.C. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods, **European Respiratory Journal**, v.8(3), p.483-491, 1995.

ASHER, M.I.; MONTEFORT, S.; BJÖRKSTÉN, B.; LAI, C.K.; STRACHAN, D.P.; WEILAND, S.K.; WILLIAMS, H.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys, **The Lancet**, v.368(9537), p.733-743, 2006.

ASHER, M.I.; STEWART, A.W.; MALLOL, J.; MONTEFORT, S.; LAI, C.K.; AÏT-KHALED, N.; ODHIAMBO, J.; AND THE ISAAC PHASE ONE STUDY GROUP. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One, **Respiratory Research**, v.11(8), p.1-10, 2010.

BACON, S.L.; BOUCHARD, A.; LOUCKS, E.B.; LAVOIE, K.L. Individual-level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma, **Respiratory Research**, v.17(125), 2009.

BAGER, P.; MELBYE, M.; ROSTGAARD, K.; BENN, C.S.; WESTERGAARD, T. Model of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.111(1), p.51-56, 2003.

BAHADORI, K.; DOYLE-WATERS, M.M.; MARRA, C.; LYND, L.; ALASALY, K.; SWISTON, J.; FITZGERALD, J.M. Economic burden of asthma: a systematic review, **BMC Pulmonary Medicine**, v.9(24), p.1-16, 2009.

BAIG, R.; ALI, A.W.; ALI, T.; ALI, A.; SHAH, M.N.; SARFARAZ, A.; AHMAD, K. Prevalence of allergic conjunctivitis in school children of Karachi, **Journal of the Pakistan Medical Association**, v.60(5), p.371-373, 2010.

BALL, T.M.; CASTRO-RODRIGUEZ, J.A.; GRIFFITH, K.A.; HOLBERG, C.J.; MARTINEZ, F.D.; WRIGHT, A.L. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood, **The New England Journal of Medicine**, v.343(8), p.538-543, 2000.

BARRETO, B.A.P. Prevalência de asma e doenças alérgicas, em adolescentes de 13 e 14 anos, do município de Belém (Pará): caracterização da asma e identificação de possíveis fatores de risco associados, **Tese (Doutorado), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo**, 2010.

BARRETO, B.A.P.; FERREIRA, K.S. Prevalência de sensibilização a aeroalérgenos em adolescentes de Belém, PA, **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v.1(3), p.163-169, 2013.

BARRETO, M.L.; RIBEIRO-SILVA, R.C.; MALTA, D.C.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; ANDREAZZI, M.A.; CRUZ, A.A. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012), **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.17(1), p.106-115, 2014.

BEASLEY, R.; SEMPRINI, A.; MITCHELL, E.A. Risk factors for asthma: is prevention possible?, **The Lancet**, v.386(9998), p.1075-1085, 2015.

BENER, A.; EHLAYEL, M.S.; ALSOWAIDI, S.; SABBAAH, A. Role of breastfeeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society, **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, v.39(10), p.337-343, 2007.

BERNSTEIN, D.I.; LEVY, A.L.; HAMPEL, F.C.; BAIDOO, C.A.; COOK, C.K.; PHILPOT, E.E.; RICKARD, K.A. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly

improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis, **Clinical and Experimental Allergy**, v.34(6), p.952–957, 2004.

BIELORY, L. Ocular allergy: mechanisms, epidemiology and treatment, **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v.98, p.105-115 2007.

BIELORY, L.; FRIEDLAENDER, M.H. Allergic conjunctivitis, **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.28(1), p.43-58, 2008.

BJÖRKSTÉN, B. The environment and sensitization to allergens in early childhood, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.8, p.32-39, 1997.

BJÖRKSTÉN, B.; CLAYTON, T.; ELLWOOD, P.; STEWART, A.; STRACHAN, D.; AND THE ISAAC PHASE III STUDY GROUP. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the ISAAC, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.19(2), p.110-124, 2008.

BLUMENTHAL, M.N. The role of genetics in development of asthma and atopy, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.5, p.141-145, 2005.

BOECHAT, J.L.; RIOS, J.L.; SANT'ANNA, C.C.; FRANÇA, A.T. Prevalência e gravidade de sintomas relacionados à asma em escolares e adolescentes no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.31(2), p.111-117, 2010.

BOLDO, E.; MEDINA, S.; OBERG, M.; PUKLOVÁ, V.; MEKEL, O.; PATJA, K.; DALBOKOVA, D.; KRZYZANOWSKI, M.; POSADA, M. Health impact assessment of environmental tobacco smoke in European children: sudden infant death syndrome and asthma episodes, **Public Health Reports**, v.125(3), p.478-487, 2010.

BONNER, S.; MATTE, T.D.; FAGAN, J.; ANDREOPOULOS, E.; EVANS, D. Self reported moisture and mildew in the homes of Head Start children with asthma is associated with greater asthma morbidity, **Journal of Urban Health**, v.83(1), p.129–137, 2006.

BORGES, W.G.; BURNS, D.A.R.; FELIZOLA, M.L.B.M.; OLIVEIRA, B.A.; HAMU, C.S.; FREITAS, V.C. Prevalence of allergic rhinitis among adolescents from Distrito Federal,

Brazil: comparison between ISAAC phases I and III, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.82, p.137-143, 2006.

BORGES, W.G.; BURNS, D.A.R.; GUIMARÃES, F.A.T.M.; FELIZOLA, M.L.B.M.; BORGES, V.M. Dermatite atópica em adolescentes do Distrito Federal. Comparação entre as Fases I e III do ISAAC, de acordo com a situação socioeconômica, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.31(4), p.146-150, 2008.

BOUSQUET, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N.; ARIA WORKSHOP GROUP.; AND THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. Allergic rhinitis and its impact on asthma, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.108(5), p.147-334, 2001.

BOUSQUET, J.; NEUKIRCH, F.; BOUSQUET, P.J.; GEHANO, P.; KLOSSEK, J.M.; LEGAL, M.; ALLAF, B. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.117(1), p.158-162, 2006.

BOUSQUET, J.; KHALTAEV, N.; CRUZ, A.A.; DENBURG, J.; FOKKENS, W.J.; TOGIAS, A.; ZUBERBIER, T.; CAGNANI, C.E.B.; CANONICA, G.W.; VAN WEEL, C.; AGACHE, I.; AÏT-KHALED, N.; BACHERT, C.; BLAISS, M.S.; BONINI, S.; BOULET, L.P.; BOUSQUET, P.J.; CAMARGOS, P.; CARLSEN, K.H.; CHEN, Y.; CUSTOVIC, A.; DAHL, R.; DEMOLY, P.; DOUAGUI, H.; DURHAM, S.R.; VAN WIJK, R.G.; KALAYCI, O.; KALINER, M.A.; KIM, Y.Y.; KOWALSKI, M.L.; KUNA, P.; LE, L.T.T.; LEMIERE, C.; LI, J.; LOCKEY, R.F.; MAVALE-MANUEL, S.; MELTZER, E.O.; MOHAMMAD, Y.; MULLOL, J.; NACLERIO, R.; O'HEHIR, R.E.; OHTA, K.; OUEDRAOGO, S.; PALKONEN, S.; PAPADOPOULOS, N.; PASSALACQUA, G.; PAWANKAR, R.; POPOV, T.A.; RABE, K.F.; ROSADO-PINTO, J.; SCADDING, G.K.; SIMONS, F.E.R.; TOSKALA, E.; VALOVIRTA, E.; VAN CAUWENBERGE, P.; WANG, D.Y.; WICKMAN, M.; YAWN, B.P.; YORGANCIOGLU, A.; YUSUF, O.M.; ZAR, H.; ANNESI-MAESANO, I.; BATEMAN, E.D.; BEN KHEDER, A.; BOAKYE, D.A.; BOUCHARD, J.; BURNEY, P.; BUSSE, W.W.; CHAN-YEUNG, M.; CHAVANNES, N.H.; CHUCHALIN, A.; DOLEN, W.K.; EMUZYTE, R.; GROUSE, L.; HUMBERT, M.; JACKSON, C.; JOHNSTON, S.L.; KEITH, P.K.; KEMP, J.P.; KLOSSEK, J.M.; LARENAS-LINNEMANN, D.; LIPWORTH, B.; MALO, J.L.;

MARSHALL, G.D.; NASPITZ, C.; NEKAM, K.; NIGGEMANN, B.; NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E.; OKAMOTO, Y.; ORRU, M.P.; POTTER, P.; PRICE, D.; STOLOFF, S.W.; VANDENPLAS, O.; VIEGI, G.; WILLIAMS, D.; WORLD HEALTH ORGANIZATION.; GA(2)LEN.; ALLERGEN. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen), **Allergy**, v.63(86), p.8-160, 2008.

BOYCE, J.A.; BROIDE, D.; MATSUMOTO, K.; BOCHNER, B.S. Advances in mechanisms of asthma, allergy, and Immunology, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.123, p.569-574, 2009.

BRAMAN, S.S. The global burden of asthma, **Chest Journal**, v.130(1), p.4-12, 2006.

BRANDÃO, H.V.; VIEIRA, G.O.; VIEIRA, T.O.; TELES, C.A.S.; SOUZA, E.L.S.; CRUZ, C.M.S. Fatores de risco socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas e privadas no Brasil, **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v.2(4), p.154-160, 2014.

BRATTON, S.L.; ROBERTS, J.S.; WATSON, R.S.; CABANA, M.D. Acute severe asthma: outcome and symptoms insurance, **Pediatric Critical Care Medicine**, v.3(3), p.234-238, 2002.

BREDA, D.; FREITAS, P.F.; PIZZICHINI, E.; AGOSTINHO, F.R.; PIZZICHINE, M.M.M. Prevalência de sintomas de asma e fatores de risco associados em adolescentes escolares de 13 e 14 anos dos municípios de Tubarão e Capivari de Baixo, Santa Catarina, Brasil, **Cadernos de Saúde Pública, Brasil**, Rio de Janeiro, v.25(11), p.2497-2506, 2009.

BROZEK, J.L.; BOUSQUET, J.; CAGNANI, C.E.B.; BONINI, S.; CANONICA, G.W.; CASELE, T.B.; VAN WIJK, R.G.; OHTA, K.; ZUBERBIER, T.; SCHÜNEMANN, H.J.; GLOBAL ALLERGY AND ASTHMA EUROPEAN NETWORK; GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION WORKING GROUP. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.126(3), p. 466-476, 2010.

BROZOSKI, L.; SILVA, L.G.; SANTOS, A.B.R. Prevalência de alergia para diferentes alérgenos dentre os pacientes asmáticos da cidade de Indaiatuba – SP, **Journal of the Health Sciences Institute**, v.32(1), p.18-22, 2014.

BRUSSEE, J.E.; SMIT, H.A.; VAN STRIEN, R.T.; CORVER, K.; KERKHOF, M.; WIJGA, A.H.; AALBERSE, R.C.; POSTMA, D.; GERRITSEN, J.; GROBBEE, D.E.; JONGSTE, J.C.; BRUNEKREEF, B. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(5), p.946-952, 2005.

BURR, M.L.; BUTLAND, B.K.; KING, S.; VAUGHAN-WILLIAMS, E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart, **Archives of Disease in Childhood**, v.64(10), p.1452–1456, 1989.

CAGNANI, C.E.B.; SOLÉ, D.; DÍAZ, S.N.G.; ZERNOTTI, M.E.; SISUL, J.C.; BORGES, M.S.; GUZMÁN, M.A.; IVANCEVICH, J.C.; CEPEDA, A.; PÉREZ, N.R.; GEREDA, J.; CRUZ, A.; CROCE, V.H.; KHALTAEV, N.; BOUSQUET, J. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana, **Revista Alergia México**, v.56(2), p.56-63, 2009.

CAMARGOS, P.; PROFETA, S. Tratamento farmacológico de manutenção da asma na faixa etária pediátrica, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.25(4), p.108-115, 2002.

CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MELO, K.C.; NASPITZ, C.K.; SOLÉ, D. Prevalência de eczema atópico e sintomas relacionados entre estudantes, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.80(1), p.60-64, 2004.

CAMELO-NUNES, I.C.; SOLÉ, D. Rinite alérgica: indicadores de qualidade de vida, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.36(1), p.124-133, 2010.

CARR, W.; SCHAEFFER, J.; DONNENFELD, E. Treating allergic conjunctivitis: A once-daily medication that provides 24-hour symptom relief, **Allergy & Rhinology**, v.7(2), p.107-114, 2016.

CARVAJAL-URUEÑA, I.; GARCIA-MARCOS, L.; BUSQUETS-MONGE, R.; SUÁREZ-VARELA, M.M.; ANDOIN, N.G.; BATTLES-GARRIDO, J.; BLANCO-QUIRÓS, A.; LÓPEZ-SILVARREY, A.; GARCIA-HERNÁNDEZ, G.; GUILLÉN-GRIMAJ, F.; GONZÁLEZ-DÍAZ, C.; BELLIDO-BLASCO, J. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España, **Archivos de Bronconeumología**, v.41(12), p.659-666, 2005.

CARVALHO, N.; FERNÁNDEZ-BENÍTEZ, M.; CASCANTE, L.; AGUINAGA, I; GUILLÉN, F. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Results on rhinitis of first phase in Pamplona, Spain, **Allergologia et Immunopathologia**, v.28(4), p.207-212, 2000.

CASAGRANDE, R.R.D.; PASTORINO, A.C.; SOUZA, R.G.L.; LEONE, C.; SOLÉ, D.; JACOB, C.M.A. Prevalência de asma e fatores de risco em escolares da cidade de São Paulo, **Revista de Saúde Pública**, v.42(3), p.517-523, 2008.

CASSOL, V.E.; SOLÉ, D.; MENNA BARRETO, S.S.; TECHE, S.P.; RIZZATO, T.M.; MALDONADO, M.; CENTENARO, D.F.; MORAES, E.Z.C. Prevalência de asma em adolescentes urbanos de Santa Maria, RS. Projeto ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.31(3), p.191-196, 2005.

CASTRO, A.P.M.; SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; JACOB, C.M.A.; RIZZO, M.C.F.V.; FERNANDES, M.F.M.; VALE, S.O.R. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.29(6), p.268-282, 2006.

CASTRO, L.K.K.; CERCI NETO, A.; FERREIRA FILHO, O.F. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico em escolares de 6 e 7 anos na cidade de Londrina, PR, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.36(3), p.286-292, 2010.

CHATKIN, M.N.; MENEZES, A.M.B. Associação entre baixo peso ao nascer e asma: uma revisão sistemática da literatura, **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.17(2), p.102-109, 2005.

CHONG NETO, H.J; ROSÁRIO FILHO, N.A. Recurrent Wheezing Treatment In Infancy: Are We Treating Asthma?, **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.123(2), p.85, 2009.

CHONG NETO, H.J; ROSÁRIO FILHO, N.A. Studying specific Ige: in vivo or in vitro, **Allergologia et Immunopathologia**, v.37(1), p.31-35, 2009.

CHONG NETO, H.J; ROSÁRIO FILHO, N.A. Epidemiologia da sibilância em lactentes em Curitiba, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.32(3), p.112-113, 2009.

CHONG NETO, H.J.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Fatores de proteção e risco para sibilância recorrente no primeiro ano de vida em Curitiba / Protection and risk factors for recurrent wheezing in the first year of life in Curitiba, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.32(5), p.189-193, 2009.

CHONG NETO, H.J.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; SOLÉ, D.; AND THE LATIN AMERICAN ISAAC GROUP. Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World, **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v.4(2), p.62-67, 2012.

COELHO, M.A.Q.; PINHO, L.; MARQUES, P.Q.; SILVEIRA, M.F.; SOLÉ, D. Prevalência e fatores associados à asma em escolares de Montes Claros, MG, Brasil, **Ciência & Saúde Coletiva**, v.21(4), p.1207-1216, 2016.

COOK, D.G.; STRACHAN, D.P. Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children, **Thorax**, v.53(4), p.295-301, 1998.

COOK, D.G.; STRACHAN, D.P. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research, **Thorax**, v.54(4), p.357-366, 1999.

COOPER, P.J.; CHICO, M.E.; BLAND, M.; GRIFFIN, G.E.; NUTMAN, T.B. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.168(3), p.313-317, 2003.

COOPER, P.J.; CHICO, M.E.; RODRIGUES, L.C.; ORDONEZ, M.; STRACHAN, D.; GRIFFIN, G.E.; NUTMAN, T.B. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.111(5), p.995-1000, 2003.

CORREN, J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? New insights into allergic rhinitis: Quality of life, associated airway diseases, and antihistamine potency, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.99(2), p.781-786, 1997.

CORTI, A.C.R.; MIYAZAKI, P.T.; MALLOZI, M.C; SOLÉ, D. Rinite alérgica e sua interferência na vida de crianças e adolescentes acompanhados em serviço de referência: avaliação do nível de satisfação com o tratamento, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.33(6), p.229-234, 2010.

CROMPTON, D.W. Ascaris and ascariasis, **Advances in Parasitology**, v.48, p.285-375, 2001.

EICHENFIELD, L.F.; TOM, W.L.; CHAMLIN, S.L.; FELDMAN, S.R.; HANIFIN, J.M.; SIMPSON, E.L.; BERGER, T.G.; BERGMAN, J.N.; COHEN, D.E.; COOPER, K.D.; CORDORO, K.M.; DAVIS, D.M.; KROL, A.; MARGOLIS, D.J.; PALLER, A.S.; SCHWARZENBERGER, K.; SILVERMAN, R.A.; WILLIAMS, H.C.; ELMETS, C.A.; BLOCK, J.; HARROD, C.G.; SMITH BEGOLKA, W.; SIDBURY, R. Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis, **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.70(2), p.338-351, 2014.

EKBÄCK, M.; TEDNER, M.; DEVENNEY, I.; OLDAEUS, G.; NORMAN, G.; STRÖMBERG, L.; FÄLTH-MAGNUSSON, K. Severe Eczema in Infancy Can Predict Asthma Development. A Prospective Study to the Age of 10 Years, **Plos One**, v.9(6), p.1-6, 2014.

ELLWOOD, P.; ASHER, M.I.; BJÖRKSTÉN, B.; BURR, M.; PEARCE, N.; ROBERTSON, C.F. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom

prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data, **European Respiratory Journal**, v.17(3), p.436-443, 2001.

ESAMAI, F.; AYAYA, S.; NYANDIKO, W. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and dermatitis in primary school children in Uasin Gishu district, Kenya, **East African Medical Journal**, v.79(10), p.514-518, 2002.

ESTEVEES, A.R. Adaptação e validação do questionário "ATS-DLD-78-C" para diagnóstico da asma em crianças com até 13 anos, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo**, 1995.

ESTEVEES, P.C. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal em escolares de 13 e 14 anos e adultos na cidade de Curitiba, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba**, 1998.

FARIA, I.C.; FARIA, E.J.; TORO, A.A; RIBEIRO, J.D.; BERTUZZO, C.S.. Association of TGF- β_1 , IL-4, IL-4R and ADAM33 gene polymorphism with asthma severity in children and adolescents, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.84(3), p.203-210, 2008.

FERRARI, F.P. Prevalência de asma, rinite alérgica e eczema atópico em escolares de Curitiba, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba**, 1997.

FERRARI, F.P.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; RIBAS, L.F; CALLEFE, L.G. Prevalence of asthma in schoolchildren in Curitiba-ISAAC, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.74(4), p.299-305, 1998.

FERRAZ, E.; GARCIA, C.A.; BETTIOL, H.; CALDEIRA, R.D.; CARDOSO, V.C.; ARRUDA, L.K.; BARBIERI, M.A.; VIANNA, E.O. Atopy risk factors at birth and in adulthood, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.87(4), p.336-342, 2011.

FISHBEIN, A.B.; FULEIHAN, R.L. The hygiene revisited: does exposure to infectious agents protect us from allergy?, **Current Opinion in Pediatrics**, v.24(1), p.98-102, 2012.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. Epidemiologia clínica: elementos essenciais, **3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas**, 281p., 1996.

FLOHR, C.; ENGLAND, K.; RADULOVIC, S.; MCLEAN, W.H.; CAMPBELL, L.E.; BARKER, J.; PERKIN, M.; LACK, G. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age, **British Journal of Dermatology**, v.163(6), p.1333-1336, 2010.

FREITAS, M.S.; MONTEIRO, J.C.; CAMELO-NUNES, I.C.; SOLÉ, D. Prevalence of Asthma Symptoms and Associated Factors in Schoolchildren from Brazilian Amazon Islands, **Journal of Asthma**, v.49(6), p.600-605, 2012.

FRIEDMAN, N.J.; ZEIGER, R.S. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(6), p.1238-1248, 2005.

FSADNI, C.; FSADNI, P.; FAVA, S.; MONTEFORT, S. Association of prevalence of rhinitis, atopic eczema, rhinoconjunctivitis and wheezing with mortality from infectious diseases and with antibiotic susceptibility at a country level, **Asia Pacific Allergy**, v.5(3), p.145-155, 2015.

GARCIA-MARCOS, L.; ROBERTSON, C.F.; ROSS ANDERSON, H.; ELLWOOD, P.; WILLIAMS, H.C.; WONG, G.W.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood, **International Journal of Epidemiology**, v.43(6), p.1846-1854, 2014.

GARRETT, M.H.; RAYMENT, P.R.; HOOPER, M.A.; ABRAMSON, M.J.; HOOPER, B.M. Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children, **Clinical and Experimental Allergy**, v.28(4), p.459-467, 1998.

GEHRING, U.; STRIKWOLD, M.; SCHRAM-BIJKERK, D.; WEINMAYR, G.; GENUNEIT, J.; NAGEL, G.; WICKENS, K.; SIEBERS, R.; CRANE, J.; DOEKES, G.; DI DOMENICANTONIO, R.; NILSSON, L.; PRIFTANJI, A.; SANDIN, A.; EL-SHARIF, N.; STRACHAN, D.; VAN HAGE, M.; VON MUTIUS, E.; BRUNEKREEF, B.; AND THE ISAAC PHASE TWO STUDY GROUP. Asthma and allergic symptoms in relation to

house dust endotoxin: Phase Two of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II), **Clinical and Experimental Allergy**, v.38(12), p.1911-1920, 2008.

GERALD, L.B.; REDDEN, D.; TURNER-HENSON, A.; FEINSTEIN, R.; HEMSTREET, M.P.; HAINS, C.; BROOKS, C.M.; ERWIN, S.; BAILEY, W.C. A multi-stage asthma screening procedure for elementary schoolchildren, **Journal of Asthma**, v.39(1), p.29-36, 2002.

GERALDINI, M. Prevalência de Sintomas de Alergia Ocular em Adolescentes de Curitiba, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba**, 2011.

GERALDINI, M.; CHONG NETO, H.J.; RIEDI, C.A.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.89(4), p.354-360, 2013.

Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2014. Auckland: **Global Asthma Network**, 2014.

Global Initiative for Asthma – GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf, (acessado em 10/08/2016).

GODINHO, R.; LANZA, M.; GODINHO, A.; RODRIGUES, A.; ASSIZ, T.M.I. Frequência de positividade em teste cutâneo para aeroalérgenos, **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v.69(6), p.824-828, 2003.

GONZALEZ, C.C.M.V. Prevalência de asma, rinite e eczema atópico em escolares da cidade de Santo André, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo**, 2004.

GORDIAN, M.E.; HANEUSE, S.; WAKEFIELD, J. An investigation of the association between traffic exposure and the diagnosis of asthma in children, **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, v.16(1), p.49-55, 2006.

GOULART, D.A.; TACLA, M.A.; MARBACK, P.M.F.; SOLÉ, D.; PARANHOS JUNIOR, A.; PEREZ, H.B.; FREITAS, D.; SATO, E.H. Artificial neural networks applied to study

allergic conjunctivitis screening questionnaire, **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.69(5), p.707-713, 2006.

GRADMAN, J.; WOLTERS, O.D. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic, **Journal Pediatric Allergy and Immunology**, v.17(7), p.524-526, 2006.

GRAFFIN, J.M.; PHIPATANAKUL, W. The role of indoor allergens in the development of asthma, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.9(2), p.128-135, 2009.

GRANET, D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye, **Allergy and Asthma Proceedings**, v.29(6), p.565-574, 2008.

HANSEN, T.E.; EVJENTH, B.; HOLT, J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985-2008, **Acta Paediatrica**, v.102(1), p.47-52, 2013.

HAWAMDEH, A.; KASASBEH, F.A.; AHMAD, M.A. Effects of passive smoking on Children's health: a review, **Eastern Mediterranean Health Journal**, v.9(3), p.441-447, 2003.

HENDERSON, J.; NORTH, K.; GRIFFITHS, M.; HARVEY, I.; GOLDING, J. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study, **British Medical Journal**, v.318(7192), p.1173-1176, 1999.

HESSELMAR, B.; ABERG, B.; ERIKSSON, B.; ABERG, N. Allergic rhinoconjunctivitis, eczema, and sensitization in two areas with differing climates, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.12, p.208-215, 2001.

HOLGATE, S.; LACK, G. Improving the management of atopic disease. **Archives of Disease in Childhood**, v.90(8), p.826-831, 2005.

HOLLAMS, E.M.; KLERK, N.H.; HOLT, P.G.; SLY, P.D. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.189(4), p.401-407, 2014.

HONG, S.J.; LEE, M.S.; SOHN, M.H.; SHIM, J.Y.; HAN, Y.S.; PARK, K.S.; AHN, Y.M.; SON, B.K.; LEE, H.B.; AND THE KOREAN ISAAC STUDY GROUP. Self-reported prevalence and risk factors of asthma among Korean adolescents: 5-year follow-up study, 1995-2000, **Clinical and Experimental Allergy**, v.34(10), p.1556-1562, 2004.

HORNER, C.C.; STRUNK, R.C. Age-related changes in the asthmatic phenotype in children, **Current Opinion in Pediatrics**, v.19(3), p.295-299, 2007.

HOSEIN, H.R.; COREY, P.; ROBERTSON, J.M.D. The Effect of Domestic Factors on Respiratory Symptoms and FEV1, **International Journal of Epidemiology**, v.18(2), p.390-396, 1989.

<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=410690> - acessado em 9 de outubro de 2016.

<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=410690&search=parana|curitiba> - acessado em 10 de julho de 2016.

<http://portalsaude.saude.gov.br> - acessado em 22 de junho de 2016.

<http://www.saude.curitiba.pr.gov.br> - acessado em 12 de julho de 2016.

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> - acessado em 12 de julho de 2016).

IBIAPINA, C.C.; SARINHO, E.S.C.; CAMARGOS, P.A.M.; ANDRADE, C.R.; CRUZ FILHO, A.A.S. Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.34(4), p.230-240, 2008.

International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC Phase Two Manual. Auckland (Nova Zelândia) / Münster (Alemanha), <http://isaac.auckland.ac.nz/Phasetwo/Phs2Frame.html>, 47p., 1992.

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. ISAAC - The international study of asthma and allergies in childhood: background and methods, **European Respiratory Journal**, v.9, p.410, 1996.

International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC, **The Lancet**, v.351, p.1225-1232, 1998.

ISAAC Steering Committee. ISAAC phase one manual, <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phaseone/phaseonemanual.pdf> - acessado em 11 de setembro de 2016.

JINDAL, S.K.; GUPTA, D. The relationship between tobacco smoke and bronchial asthma, **Indian Journal of Medical Research**, v.120(5), p.443-453, 2004.

JUCÁ, S.C.B.M.P.; TAKANO, O.A.; MORAES, L.S.L.; GUIMARÃES, L.V. Prevalência e fatores de risco para asma em adolescentes de 13 a 14 anos do Município de Cuiabá, MT, Brasil, **Cadernos de Saúde Pública, Brasil**, Rio de Janeiro, v.28(4), p.689-697, 2012.

KEMP, T.; PEARCE, N.; FITZHARRIS, P.; CRANE, J.; FERGUSON, D.; GEORGE, I.S.; WICKENS, K.; BEASLEV, R. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy?, **Epidemiology**, v.8(6), p.678-680, 1997.

KIM, Y.K.; BAEK, D.; KOH, Y.I.; CHO, S.H.; CHOI, I.S.; MIN, K.U.; KIM, Y.Y. Outdoor air pollutants derived from industrial process may be causally related to the development of asthma in children, **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v.86(4), p.456-460, 2001.

KIRILLOS, A.; BRIGLIA, C.; WANDALSEN, G.F.; SOLÉ, D. Vídeo questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) e o diagnóstico de asma em crianças e adolescentes, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.30(5), p.204-208, 2007.

KORPPI, M.; HYVÄRINEN, M.; KOTANIEMI-SYRJÄNEN, A.; PIIPPO-SAVOLAINEN, E.; REIJONEN, T. Early exposure and sensitization to cat and dog: different effects on asthma risk after wheezing in infancy, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.19(8), p.696-701, 2008.

KRAMER, M.S.; MATUSH, L.; VANILOVICH, I.; PLATT, R.; BOGDANOVICH, N.; SEVKOVSKAYA, Z.; DZIKOVICH, I.; SHISHKO, G.; MAZER, B. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomized trial, **British Medical Journal**, v.335, p.815-818, 2007.

KUBO, A.V.; NASCIMENTO, E.N. Educação em saúde sobre asma brônquica na atenção primária, **ABCS Health Sciences**, v.38(2), p.68-74, 2013.

KÜÇÜKÖDÜK, S.; AYDIN, M.; CETINKAYA, F.; DINÇ, H.; GÜRSES, N.; SARAÇLAR, Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey, **The Turkish Journal of Pediatrics**, v.38(2), p.149-153, 1996.

KUMAR, R.K. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy, **Pharmacology and Therapeutics**, v.91(2), p.93-104, 2001.

KURZ, T.; OBER, C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.4(5), p.335-339, 2004.

KUSCHNIR, F.C. *et al.* Asma em escolares de 13 e 14 anos do Município de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil: estimativas de prevalência, gravidade e diferenças de gênero, **Cadernos de Saúde Pública, Brasil**, Rio de Janeiro, v.23(4), p.919-926, 2007.

LAI, C.K.; BEASLEY, R.; CRANE, J.; FOLIAKI, S.; SHAH, J.; WEILAND, S.; AND THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD PHASE THREE SATUDY GROUP. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Thorax**, v.64(6), p.476-483, 2009.

LARSSON, M.L.; FRISK, M.; HALLSTRÖM, J.; KIVILOOG, J.; LUNDBÄCK, B. Environmental tobacco smoke exposure during childhood is associated with increased prevalence of asthma in adults, **Chest Journal**, v.120(3), p.711-717, 2001.

LAU, S.; LLLI, S.; SOMMERFELD, C.; NIGGEMANN, B.; BERGMANN, R.; VON MUTIUS, E.; WAHN, U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and

development of childhood asthma: a cohort study, **The Lancet**, v.356(9239), p.1392-1397, 2000.

LEE, S.I. Prevalence of Childhood Asthma in Korea: International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v.2(2), p.61-64, 2010.

LESER, W.; BARBOSA, V.; BARUZZI, R.G.; RIBEIRO, M.B.D.; FRANCO, L.J. Elementos de Epidemiologia Geral. Rio de Janeiro, **Editora Atheneu**, 190p., 1988.

LITONJUA, A.A.; CAREY, V.J.; BURGE, H.A.; WEISS, S.T.; GOLD, D.R. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father?, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.158(1), p.176-181, 1998.

LITONJUA, A.A. Dietary Factors and the Development of Asthma, **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.28(3), p.603-629, 2008.

LIU, A.H.; MURPHY, J.R. Hygiene hypothesis: fact or fiction?, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.111(3), p.471-478, 2003.

LUNA, M.F.G.; ALMEIDA, P.C.; SILVA, M.G.C. Prevalência de asma em adolescentes na cidade de Fortaleza, CE, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.35(11), p.1060-1067, 2009.

LUNA, M.F.G.; ALMEIDA, P.C.; SILVA, M.G.C. Prevalência e associação de asma e rinite em adolescentes de 13 e 14 anos de Fortaleza, Ceará, Brasil, **Cadernos de Saúde Pública, Brasil**, Rio de Janeiro, v.27(1), p.103-112, 2011.

LUNA, M.F.G.; LUNA, J.R.G.; FISHER, G.B.; ALMEIDA, P.C.; CHIESA, D.; SILVA, M.G.C. Factors associated with asthma in adolescents in the city of Fortaleza, Brazil, **Journal of Asthma**, v.52(5), p.485-491, 2015.

LY, N.P.; SOTO-QUIRÓS, M.E.; ÁVILA, L.; HUNNINGHAKE, G.M.; RABY, B.A.; LASKEY, D.; SYLVIA, J.S.; CELEDÓN, J.C. Paternal Asthma, Mold Exposure, and Increased Airway Responsiveness Among Children With Asthma in Costa Rica, **Chest Journal**, v.133(1), p.107-114, 2008.

MAGALHÃES, E.F.; TOPOROVSKI, M.S.; SOLÉ, D.; KIERTSMAN, B. Prevalência e fatores de risco para asma em adolescentes de um município sulmineiro, **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v.56(1), p.12-18, 2011.

MAGNAN, A.; MEUNIER, J.P.; SAUGNAC, C.; GASTEAU, J.; NEUKIRCH, F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study, **Allergy**, v.63(3), p.292-298, 2008.

MAIA, J.G.S.; MARCOPITO, L.F.; AMARAL, A.N.; TAVARES, B.F.; SANTOS, F.A.N.L. Prevalência de asma e sintomas asmáticos em escolares de 13 e 14 anos de idade, **Revista de Saúde Pública**, v.38(2), p.292-299, 2004.

MALLOL, J.; SOLÉ, D.; ASHER, I.; CLAYTON, T.; STEIN, R.; SOTO-QUIROZ, M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Pediatric Pulmonology**, v.30(6), p.439-444, 2000.

MANDHANE, P.J.; GREENE, J.M.; COWAN, J.O.; TAYLOR, D.R.; SEARS, M.R. Sex differences in factors associated with childhood – and adolescent-onset wheeze, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.172(1), p.45-54, 2005.

MARBACK, P.M.F.; FREITAS, D.; PARANHOS JUNIOR, A.; BELFORT JUNIOR, R. Aspectos clínicos e epidemiológicos da conjuntivite alérgica em serviço de referência, **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.70(2), p.312-316, 2007.

MARSH, D.G.; NEELY, J.D.; BREAZEALE, D.R.; GHOSH, B.; FREIDHOFF, L.R.; EHRLICH-KAUTZKY, E.; SCHOU, C.; KRISHNASWAMY, G.; BEATY, T.H. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations, **Science**, v.264(5162), p.1152-1156, 1994.

MASCARENHAS, J.M.O.; SILVA, R.C.R.; ASSIS, A.M.O.; PINTO, E.J.; CONCEIÇÃO, J.S.; BARRETO, M.L. Sintomas de asma e fatores associados em adolescentes de Salvador, Bahia, **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.19(1), p.181-193, 2016.

MCKEEVER, T.M.; LEWIS, S.A.; SMITH, C.; HUBBARD, R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.166(6), p.827-832, 2002.

MCNEILL, G.; TAGIYEVA, N.; AUCOTT, L.; RUSSELL, G.; HELMS, P.J. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: a 40-year perspective, **Paediatric Perinatal Epidemiology**, v.23(6), p.506-512, 2009.

MEDEIROS, M.; ALMEIDA, M.C.; FIGUEIREDO, J.P.; ATTA, A.M.; MENDES, C.M.; ARAÚJO, M.I.; TAKETOMI, E.A.; TERRA, S.A.; SILVA, D.A.; CARVALHO, E.M. Low frequency of positive skin tests in asthmatic patients infected with *Schistosoma mansoni* exposed to high levels of mite allergens, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.15(2), p.142-147, 2004.

MENEZES, A.M.; HALLAL, P.C.; MATIJASEVICH, A.M.; BARROS, A.J.D.; HORTA, B.L.; ARAÚJO, C.L.P.; GIGANTE, D.P.; SANTOS, I.S.; MINTEN, G.; DOMINGUES, M.R.; DUMITH, S.C.; BARROS, F.C. Caesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil, **Clinical and Experimental Allergy**, v.41(2), p.218-223, 2011.

MENZIES, D. The case for a worldwide ban on smoking in public places, **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v.17(2), p.116-122, 2011.

MERCER, M.J.; JOUBERT, G.; EHRLICH, R.I.; NELSON, H.; POYSER, M.A.; PUTERMAN, A.; WEINBERG, E.G. Socioeconomic status and prevalence of allergic rhinitis and atopic eczema symptoms in young adolescents, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.15(3), p.234-241, 2004.

MEYERS, D.A.; POSTMA, D.S.; STINE, O.C.; KOPPELMAN, G.H.; AMPLEFORD, E.J.; JONGEPIER, H.; HOWARD, T.D.; BLEECKER, E.R. Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: Interactions with passive smoke exposure, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(6), p.1169-1175, 2005.

MITCHELL, E.A.; STEWART, A.W. The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: the

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **European Journal of Epidemiology**, v.17(7), p.667-673, 2001.

MONTEIL, M.A.; JOSEPH, G.; KIT, C.C.; WHEELER, G.; ANTOINE, R.M. Smoking at home is strongly associated with symptoms of asthma and rhinitis in children of primary school age in Trinidad and Tobago, **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.16(3), p.193-198, 2004.

MOSHAMMER, H.; HOEK, G.; LUTTMANN-GIBSON, H.; NEUBERGER, M.A.; ANTOVA, T.; GEHRING, U.; HRUBA, F.; PATTENDEN, S.; RUDNAI, P.; SLACHTOVA, H.; ZLOTKOWSKA, R.; FLETCHER, T. Parental smoking and lung function in children: an International Study, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.173(11), p.1255-1263, 2006.

NAFSTAD, P.; SAMUELSEN, S.O.; IRGENS, L.M.; BJERKEDAL, T. Pregnancy complications and the risk of asthma among Norwegians born between 1967 and 1993, **European Journal of Epidemiology**, v.18(8), p.755-761, 2003.

NAGEL, G.; BÜCHELE, G.; WEINMAYR, G.; BJÖRKSTÉN, B.; CHEN, Y.Z.; WANG, H.; NYSTAD, W.; SARACLAR, Y.; BRÅBÄCK, L.; BATLLES-GARRIDO, J.; GARCIA-HERNANDEZ, G.; WEILAND, S.K.; AND THE ISAAC PHASE ii STUDY GROUP. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II, **European Respiratory Journal**, v.33(5), p.993-1002, 2009.

NASCIMENTO, HF. *et al.* Custo da asma grave para a sociedade, para as famílias e impacto de um programa de controle em Salvador-Bahia, **Revista Bahia Análises & Dados**, v.16(2), p.333-343, 2006.

NILSSON, L.; KJELLMAN, N.I.; BJÖRKSTÉN, B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease, **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v.152(8), p.734-738, 1998.

NNORUKA, E.N. Current epidemiology of atopic dermatitis in south-eastern Nigeria, **International Journal of Dermatology**, v.43(10), p.739-744, 2004.

NYAN, O.A.; WALRAVEN, G.E.L.; BANYA, W.A.S.; MILLIGAN, P.; VAN DER SANDE, M.; CEESAY, S.M.; DEL PRETE, G.; MCADAM, K.P.W.J. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities, **Clinical and Experimental Allergy**, v.31(111), p.1672–1678, 2001.

ODDY, W.H.; HOLT, P.G.; SLY, P.D.; READ, A.W.; LANDAU, L.I.; STANLEY, F.J.; KENDALL, G.E.; BURTON, P.R. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study, **British Medical Journal**, v.319(7213), p.815-819, 1999.

OLIVEIRA, M.A.; FARESIN, S.M.; BRUNO, V.F.; BITTENCOURT, A.R.; FERNANDES, A.L.G. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients, **European Respiratory Journal**, v.14(4), p.908-914, 1999.

ONO, S.J.; ABELSON, M.B. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(1), p.118-122, 2005.

PALMER, R.M.; KAUFMAN, H.E. Tear film, pharmacology of eye drops and toxicity, **Current Opinion in Ophthalmology**, v.6(4), p.11-16, 1995.

PARK, Y.M.; LEE, S.Y.; KIM, W.K.; HAN, M.Y.; KIM, J.; CHAE, Y.; HAHM, M.I.; LEE, K.J.; KWON, H.J.; PARK, K.S.; PARK, J.S.; AHN, K. Risk factors of atopic dermatitis in Korean schoolchildren: 2010 international study of asthma and allergies in childhood, **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v.34(1), p.65-72, 2016.

PASTORINO, A.C. Estudo da prevalência de asma e doenças alérgicas, da sensibilização a aeroalérgenos e da exposição aos fatores de risco em escolares de 13 - 14 anos na região oeste da cidade de São Paulo, **Tese (Doutorado), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo**, 2005.

PASTORINO, A.C.; RIMAZZA, R.D.; LEONE, C.; CASTRO, A.P.; SOLÉ, D.; JACOB, C.M. Risk factors for asthma in adolescents in large urban region of Brazil, **Journal of Asthma**, v.43(9), p.695-700, 2006.

PASTORINO, A.C.; KUSCHNIR, F.C.; ARRUDA, L.K.; CASAGRANDE, R.R.; SOUZA, R.G.; DIAS, G.A.; SILVEIRA, H.H.; CUNHA, A.J.; JACOB, C.M.; SOLÉ, D. Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres, **Allergologia et Immunopathologia**, v.36(1), p.9-16, 2008.

PAUNIO, M.; HEINONEN, O.P.; VIRTANEN, M.; LEINIKKI, P.; PATJA, A.; PELTOLA, H. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study, **The Journal of the American Medical Association**, v.283(3), p.343-346, 2000.

PEARCE, N.; DOUWES, J. The Latin American exception: why is childhood asthma so prevalent in Brazil?, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.82(5), p.319-321, 2006.

PEARCE, N.; AÏT-KHALED, N.; BEASLEY, R.; MALLOL, J.; KEIL, U.; MITCHELL, E.; ROBERTSON, C.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Thorax**, v.62(9), p.758-766, 2007.

PEREIRA, W.R. Fatores de risco associados à infecção pelo *Schistosoma mansoni*, **Dissertação (Mestrado), Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte**, 2006.

PINTO, L.A.; STEIN, R.T.; KABESCH, M. Impact of genetic in childhood asthma, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.84(4), p.68-75, 2008.

PITT, A.D.; SMITH, A.F.; LINDSELL, L.; VOON, L.W.; ROSE, P.W.; BRON, A.J. Economic and quality-of-life impact of seasonal allergic conjunctivitis in Oxfordshire, **Ophthalmic Epidemiology**, v.11(1), p.17-33, 2004.

PRICE, D.; ZHANG, Q.; KOCEVAR, V.S.; YIN, D.D.; THOMAS, M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults, **Clinical and Experimental Allergy**, v.35, p.282-287, 2005.

RIEDI, C.A. PREVALÊNCIA DE ASMA EM ESCOLARES DE 13-14 ANOS ISAAC FASE III, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba**, 2001.

RIEDI, C.A.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Prevalence of allergic conjunctivitis: a missed opportunity?, **Allergy**, v.65(1), p.131-132, 2010.

RIZZETTI, D.A.; TEODÓSIO, G.F.; JUCHEM, R.S.; WIGGERS, G.A. Prevalência de asma em escolares da rede pública de ensino no município de Uruguaiana – RS, **Saúde (Santa Maria)**, v.42(1), p.137-145, 2016.

ROMAGNINI, S. The role of lymphocytes in allergic disease, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.105(3), p.399-408, 2000.

ROSÁRIO FILHO, NA. *et al.* Ácaros na poeira domiciliar em Curitiba, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.15(5), 1992.

ROSÁRIO FILHO, N.A. Sensibilização atópica a aeroalérgenos em crianças asmáticas em Curitiba, **Jornal Paranaense de Pediatria**, v.3(4), p.80-82, 2002.

ROSÁRIO FILHO, N.A.; JACOB, C.M.; SOLÉ, D.; CONDINO-NETO, A.; ARRUDA, L.K.; COSTA-CARVALHO, B.; COCCO, R.R.; CAMELO-NUNES, I.C.; CHONG-NETO, H.J.; WANDALSEN, G.F.; CASTRO, A.P.; YANG, A.C.; PASTORINO, A.C.; SARINHO, E.S. Pediatric allergy and immunology in Brazil, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.24(4), p.402-409, 2013.

ROSEMBERG, J. Jeopardy to the health of children due to smoking habits of parents, **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.31(1-2), p.2-6, 1985.

ROSEMBERG, J. Pandemia do tabagismo: enfoques históricos e atuais, **São Paulo: Secretaria da Saúde, Centro de Vigilância Epidemiológica**, 184p., 2002.

SÁ, L.C.; BECHARA, S.J. Conjuntivite alérgica. In GRUMACH AS. Alergia e imunologia, 1a edição. Atheneu, São Paulo, 2001.

SARINHO, E.C.; MARIANO, J.; SARINHO, S.W.; MEDEIRO, D.; RIZZO, J.A.; ALMERINDA, R.S.; SOLÉ, D. Sensitisation to aeroallergens among asthmatic and non-asthmatic adolescents living in poor region on the Northeast of Brazil, **Allergologia et Immunopathologia**, v.37(5), p.239-243, 2009.

SCHNEIDER, A.P.; STEIN, R.T.; FRITSCHER, C.C. O papel do aleitamento materno, da dieta e do estado nutricional no desenvolvimento de asma e atopia, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.33(4), p.454-462, 2007.

SEARS, M.R. Epidemiology of childhood asthma, **The Lancet**, v.350(9083), p.1015-1020, 1997.

SEARS, M.R.; GREENE, J.M.; WILIAN, A.R.; WIECEK, E.M.; TAYLOR, D.R.; FLANNERY, E.M.; COWAN, J.O.; HERBISON, G.P.; SILVA, P.A.; PUOLTON, R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood, **The New England Journal of Medicine**, v.349(15), p.1414-1422, 2003.

Secretária do Meio Ambiente e Recursos Hídricos, 2016, <http://www.iap.pr.gov.br/modules/conteudo> - acessado em 18 julho de 2016.

SHAHEEN, S.O.; AABY, P.; HALL, A.J.; BARKER, D.J.; HEYES, C.B.; SHIELL, A.W.; GOUDIABY, A. Measles and atopy in Guinea-Bissau, **The Lancet**, v.347(9018), p.1792-1796, 1996.

SHAW, R.A.; CRANE, J.; PEARCE, N.; BURGESS, C.D.; BREMNER, P.; WOODMAN, K.; BEASLEY, R. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence, **Clinical and Experimental Allergy**, v.22(5), p.561-568, 1992.

SHIRAKAWA, T.; ENOMOTO, T.; SHIMAZU, S.; HOPKIN, J.M. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder, **Science**, v.275(5296), p.77-79, 1997.

SILVA JÚNIOR, A.F. Prevalência de asma e rinoconjuntivite por meio da aplicação do questionário SNOT – 22 e ISAAC em adolescentes de 13 a 14 anos, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis**, 2014.

SILVA, M.T.N.; ANDRADE, J.; TAVARES-NETO, J. Asma e ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos de um bairro de periferia, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.79(3), p.227-232, 2003.

SILVA, R.C.R.; ASSIS, A.M.; CRUZ, A.A.; FIACCONE, R.L.; DINNOCENZO, S.; BARRETO, M.L.; SILVA, L.A.; RODRIGUES, L.C.; ALCANTARA-NEVES, N.M. Dietary Patterns and Wheezing in the Midst of Nutritional Transition: A Study in Brazil, **Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology**, v.26(1), p.18-24, 2013.

SIMONI, M.; LOMBARDI, E.; BERTI, G.; RUSCONI, F.; LA GRUTTA, S.; PIFFER, S.; PETRONIO, M.G.; GALASSI, C.; FORASTIERE, F.; VIEGI, G. Mould/dampness exposure at home is associated with respiratory disorders in Italian children and adolescents: the SIDRIA-2 Study, **Occupational and Environmental Medicine**, v.62(9), p.616-622, 2005.

SINGH, K., BIELORY, L. Ocular allergy: a national epidemiologic study, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.119, p.154, 2007.

SINGH, K.; AXELROD, S.; BIELORY, L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.126(4), p.778-783, 2010.

SLY, P.D. The early origins of asthma: who is really at risk?, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.11(1), p.24-28, 2011.

SOLÉ, D.; NASPITZ, C.K. Epidemiologia da asma: Estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.21(2), p.38-45, 1998.

SOLÉ, D.; VANNA, A.T.; YAMADA, E.; RIZZO, M.C.; NASPITZ, C.K. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.8(6), p.376-382, 1998.

SOLÉ, D.; YAMADA, E.; VANNA, A.T.; WERNECK, G.; FREITAS, L.S.; SOLOGUREN, M.J.; BRITO, M.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; STEIN, R.T.; MALLOL, J. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.11(2), p.123-128, 2001.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MELO, K.C.; NASPITZ, C.K. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children?, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.16(2), p.121-125, 2005.

SOLÉ, D.; WANDALSEN, G.F.; CAMELO-NUNES, I.C.; NASPITZ, C.K.; AND THE ISAAC – GRUPO BRASILEIRO. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.82(5), p.341-346, 2006.

SOLÉ, D.; MELO, C.K.; CAMELO-NUNES, I.C.; FREITAS, L.S.; BRITTO, M.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; JONES, M.; FISCHER, G.B.; NASPITZ, C.K. Changes in the Prevalence of Asthma and Allergic Diseases among Brazilian Schoolchildren (13-14 years old): Comparison between ISAAC Phases One and Three, **Journal of Tropical Pediatrics**, v.53(1), p.13-21, 2007.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; PASTORINO, A.C.; JACOB, C.M.; GONZALEZ, C.; WANDALSEN, N.F.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; FISCHER, G.B.; NASPITZ, C.K. Prevalence of Symptoms of Asthma, Rhinitis, and Atopic Eczema in Brazilian Adolescents Related to Exposure to Gaseous Air Pollutants and Socioeconomic Status, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.17(1), p.6-13, 2007.

SOLÉ, D.; CASSOL, V.E.; SILVA, A.R.; TECHE, S.P.; RIZZATO, T.M.; BANDIM, L.C.; SARINHO, E.S.; CAMELO-NUNES, I.C. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among adolescents living in urban and rural areas in different regions of Brazil, **Allergologia et Immunopathologia**, v.35(6), p.248-253, 2007.

SOLÉ, D.; WANDALSEN, G.F.; CAMELO-NUNES, I.C.; NASPITZ, C.K. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) – Fase 3. 2008, **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v.79(2), p.168-174, 2008.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; SARINHO, E.C.; AND THE BRAZILIAN ISAAC GROUP. Is allergic rhinitis a trivial disease?, **Clinics**, v.66(9), p.1573-1577, 2011.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MALLOZ, M.C. A asma na criança e no adolescente brasileiro: contribuição do International Study of Asthma and

Allergies in Childhood (ISAAC), **Revista Paulista de Pediatria**, v.32(1), p.114-125, 2014.

SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; SARINHO, E.S.; CAMELO-NUNES, I.C.; BARRETO, B.A.P.; MEDEIROS, M.L.; FRANCO, J.M.; CAMARGOS, P.A.; MALLOL, J.; GURGEL, R.; ANDRADE, D.M.; FURLAN, F.P.; SILVA, A.R.; CARDOZO, C.; ANDRADE, C. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012), **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.91(1), p.30-35, 2015.

SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; SARINHO, E.C.; SILVA, A.R.; BRITTO, M.; RIEDI, A.C.; CARDOZO, C.; CAMELO-NUNES, I.C.; ANDRADE, D.; MALLOL, J. Prevalence of Asthma and Related Symptoms in Adolescents: Findings From 3 Surveys, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.25(1), p.55-82, 2015.

SOUZA, C.C.T.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Perfil de aeroalérgenos intradomiciliares comuns no Brasil: revisão dos últimos 20 anos, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.35(2), p.47-52, 2012.

SOUZA, R.V.S.; WESTPHAL, G.L.C.; SANTOS, H.L.B.; CHONG NETO, H.J.; RIEDI, A.C.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Sintomas oculares são prevalentes em asmáticos atópicos, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.33(3), p.99-103, 2010.

STRACHAN, D.P.; SIBBALD, B.; WEILAND, S.; AÏT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, H.R.; ASHER, M.I.; BEASLEY, R.; BJÖRKSTÉN, B.; BURR, M.; CLAYTON, T.; CRANE, J.; ELLWOOD, P.; KEIL, U.; LAI, C.; MALLOL, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.; MONTEFORT, S.; PEARCE, N.; ROBERTSON, C.; SHAH, J.; STEWART, A.; VON MUTIUS, E.; WILLIAMS, H. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Pediatric Allergy and Immunology**, v.8(4), p.161-176, 1997.

STRACHAN, D.P.; AÏT-KHALED, N.; FOLIAKI, S.; MALLOL, J.; ODHIAMBO, J.; PEARCE, N.; WILLIAMS, H.C.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the

International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **Clinical and Experimental Allergy**, v.45(1), p.126-136, 2014.

TATTO-CANO, M.I.; SANÍN-AGUIRRE, L.H.; GONZÁLEZ, V.; RUIZ-VELASCO, S.; ROMIEU, I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, Morelos, **Salud Pública de México**, v.39(6), p.497-506, 1997.

TEIJEIRO, A. Prevalence of rhinitis among teenagers, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(2), p.199, 2005.

THAVAGNANAM, S.; FLEMING, J.; BROMLEY, A.; SHIELDS, M.D.; CARDWELL, C.R. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v.38(4), p.629-633, 2008.

THOMAS, M.; KOCEVAR, V.S.; ZHANG, Q.; YIN, D.D.; PRICE, D. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis, **Pediatrics**, v.115(1), p.129-134, 2005.

TOLEDO, M.F. Prevalência de asma, rinite e eczema em adolescentes de 13 e 14 anos na cidade de Taubaté (SP), através do questionário ISAAC e avaliação de alguns fatores de risco, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo**, 2007.

URRUTIA-PEREIRA, M.; AVILA, J.; SOLÉ, D. Programa Infantil de Prevenção de Asma: um programa de atenção especializada a crianças com sibilância/asma, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.42(1), p.42-47, 2016.

VAN DEN BIGGELAAR, A.H.; VAN REE, R.; RODRIGUES, L.C.; LELL, B.; DEELDER, A.M.; KREMSNER, P.G.; YAZDANBAKHSH, M. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10, **The Lancet**, v.356(9243), p.1723-1727, 2000.

VASCONCELOS, A.C.L.F.; ROSA, G.M.A.; MASSA, P.O.; PINTO, J.H.P. Prevalência de fatores associados a doenças alérgicas em crianças e adolescentes com relação à Hipótese da Higiene, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.34(2), p.49-54, 2011.

VISNESS, C.M.; LONDON, S.J.; DANIELS, J.L.; KAUFMAN, J.S.; YEATTS, K.B.; SIEGA-RIZ, A.M.; CALATRONI, A.; ZELDIN, D.C. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006, **Journal of Asthma**, v.47(7), p.822-829, 2010.

VON MUTIUS, E.; PEARCE, N.; BEASLEY, R.; CHENG, S.; VON EHRENSTEIN, O.; BJÖRKSTÉN, B.; WEILAND, S. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema, **Thorax**, v.55(6), p.449-453, 2000.

WEILAND, S.K.; BJÖRKSTÉN, B.; BRUNEKREEF, B.; COOKSON, W.O.; VON MUTIUS, E.; STRACHAN, D.P.; AND THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD PHASE II STUDY GROUP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods, **European Respiratory Journal**, v.24(3), p.406-412, 2004.

WEINMAYR, G.; WEILAND, S.K.; BJÖRKSTÉN, B.; BRUNEKREEF, B.; BÜCHELE, G.; COOKSON, W.O.C.; GARCIA-MARCOS, L.; GOTUA, M.; GRATZIOU, C.; VAN HAGE, M.; VON MUTIUS, E.; RIIKJÄRV, M.A.; RZEHA, P.; STEIN, R.T.; STRACHAN, D.P.; TSANAKAS, J.; WICKENS, K.; WONG, G.W.; AND THE ISAAC PHASE TWO STUDY GROUP "ATOPIC SENSITIZATION AND THE INTERNATIONAL VARIATION OF ASTHMA SYMPTOM PREVALENCE IN CHILDREN. Atopic Sensitization and the International Variation of Asthma Symptom Prevalence in Children, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.176(6), p.565-574, 2007.

WEINMAYR, G.; FORASTIERE, F.; BÜCHELE, G.; JAENSCH, A.; STRACHAN, D.P.; NAGEL, G.; AND THE ISAAC PHASE TWO STUDY GROUP. Overweight/Obesity and Respiratory and Allergic Disease in Children: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two, **Plos One**, v.9(12), p.1-20, 2014.

WENG, M.; WALKER, W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype, **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v.4(3), p.203–214, 2013.

WILLIAMS, H.; ROBERTSON, C.; STEWART, A.; AÏT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, R.; ASHER, I.; BEASLEY, R.; BJÖRKSTÉN, B.; BURR, M.; CLAYTON, T.; CRANE, J.; ELLWOOD, P.; KEIL, U.; LAI, C.; MALLOL, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.; MONTEFORT, S.; PEARCE, N.; SHAH, J.; SIBBALD, B.; STRACHAN, P.D.; VON MUTIUS, E.; WEILAND, S.K. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.103(1), p.125-138, 1999.

WILMER, F.A.P.; MAURICI, R.; NAZÁRIO, C.A.K.; NAZÁRIO, K.C.K.; PÁSSARO, P.F.A.; PIAZZA, H.E.; BERTOLDI, R.A.; PIZZICHINI, E.; PIZZICHINI, M.M.M. Evolução temporal na prevalência de asma e rinoconjuntivite em adolescentes, **Revista de Saúde Pública**, v.49(94), p.1-8, 2015.

XU, B.; PEKKANEN, J.; HARTIKAINEN, A.L.; JÄRVELIN, M.R. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.107(4), p.732-733, 2001.

YAMADA, E.; VANNA, A.T.; NASPITZ, C.K.; SOLÉ, D. International Study of Asthma and allergies in childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.12(1), p.34-41, 2002.

YAZDANBAKHSH, M.; KREMSNER, P.G.; VAN REE, R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis, **Science**, v.296(5567), p.490-494, 2002.

ZOBEIRI, M. Prevalence, Risk Factors and Severity of Asthma Symptoms in Children of Kermanshah, IRAN: ISAAC Phase I, II, **Acta Medica Iranica**, v.49(3), p.184-188, 2011.

APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO ESCRITO

ESTUDO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Preencha o espaço indicado com seu nome, escola e data de nascimento. Se você cometer um erro nas respostas de escolha simples, circule os parênteses e remarque a resposta correta. Marque somente uma opção, a menos que seja instruído para o contrário.

Escola: _____

Data de hoje: ____ / ____ / ____

Seu nome: _____

Sua Idade: _____ **Data de Nascimento:** ____ / ____ / ____

Telefone de contato: _____

Assinale todas as suas respostas até o final do questionário.

Sexo: () Masculino () Feminino

Escolaridade da mãe: () Primeiro Grau () Segundo Grau () Faculdade

Nível socioeconômico: (Renda Familiar)

- () Até 1 salário mínimo
- () Mais de 1 a 2 salários mínimos
- () Mais de 2 a 5 salários mínimos
- () Mais de 5 a 10 salários mínimos
- () Mais de 10 salários mínimos

1. Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)?

- () Sim () Não

Se você respondeu **não**, passe para a questão número 6.

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)?

- () Sim () Não

3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?

- () Nenhuma crise
- () 1 a 3 crises
- () 4 a 12 crises
- () mais de 12 crises

4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?

- () nunca acordou com chiado
- () menos de 1 noite por semana
- () uma ou mais noites por semana

5. Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

- () Sim () Não

6. Alguma vez na vida você já teve asma?

- () Sim () Não

7. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?

() Sim () Não

8. Nos últimos 12 (doze) meses você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

() Sim () Não

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você não estava gripado ou resfriado

1. Alguma vez na vida você teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?

() Sim () Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal, quando não estava gripado ou com resfriado?

() Sim () Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

3. Nos últimos 12 (doze) meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

() Sim () Não

4. Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isto ocorreu)

| | | |
|---------------|------------|--------------|
| () Janeiro | () Maio | () Setembro |
| () Fevereiro | () Junho | () Outubro |
| () Março | () Julho | () Novembro |
| () Abril | () Agosto | () Dezembro |

5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?

() Nada
() Um pouco
() Moderado
() Muito

6. Alguma vez na vida você teve rinite?

() Sim () Não

1. Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?

() Sim () Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve essas manchas na pele (eczema)?

() Sim () Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

3. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou olhos?

() Sim () Não

4. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?

() Sim () Não

5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?

() Nunca nos últimos 12 meses

() Menos de 1 noite por semana

() Uma ou mais noites por semana

6. Alguma vez na vida você teve eczema?

() Sim () Não

1. Você alguma vez teve problemas com coceira nos olhos?

() Sim () Não

2. Nos últimos 12 meses, você teve problemas com coceira nos olhos?

() Sim () Não

3. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você teve problemas com coceira nos olhos?

() Nenhuma () 1 a 3 () 4 ou mais

4. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você apresentou qualquer uma destas alterações:

() Nenhuma () 1 a 3 () 4 ou mais sair lágrima dos olhos?

() Nenhuma () 1 a 3 () 4 ou mais dificuldade para olhar para a luz?

() Nenhuma () 1 a 3 () 4 ou mais sensação de areia nos olhos?

5. Alguma vez o problema com coceira nos olhos foi acompanhado de qualquer uma destas alterações:

() Sim () Não sair lágrima dos olhos?

() Sim () Não dificuldade para olhar para a luz?

() Sim () Não sensação de areia nos olhos?

6. Nos últimos 12 meses, de que forma o problema com os olhos interferiu nas suas atividades normais?

() Nada () um pouco () moderado () muito

APÊNDICE 2 - QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

DATA DO PREENCHIMENTO: _____

NOME: _____ DATA NASCIMENTO: _____

Senhores Pais ou Responsável,

Agradeço sua participação neste estudo sobre as doenças alérgicas no Município de Curitiba, e os dados deste questionário são de grande importância para conhecermos melhor as causas do grande aumento dessas doenças em nosso meio.

Preencha todas as questões abaixo e peça nossa ajuda caso precise tirar dúvidas.

Dados Pessoais

Qual o tipo de parto?

() Parto normal

() Parto cesárea

1. Qual o peso de nascimento do seu filho?

Menos de 1500g ☐

1500 a 1999 g ☐

2000 a 2499 g ☐

2500 a 3499 g ☐

mais de 3500 g ☐

não sabe ☐

Menos de 2 meses ☐

2 a 4 meses ☐

5 a 6 meses ☐

mais de 6 meses ☐

2. O seu filho nasceu na data provável do parto?

Sim ☐

Não, mais de 3 semanas antes ☐

Não, mais de 3 semanas depois ☐

Não sabe ☐

5. Seu filho tem irmãos ou irmãs mais velhos?

Sim ☐ Quantos?

Não ☐

6. Seu filho tem irmãos mais novos que ele?

Sim ☐ Quantos?

Não ☐

3. Seu filho é gêmeo

Sim ☐

Não ☐

7. Seu filho foi à creche ou berçário?

Não ☐

Sim ☐

Se Sim, a partir de que idade?

_____ anos

4. Seu filho foi amamentado no peito?

Sim ☐

Não ☐

8. Seu filho foi ao jardim de infância?

Não ☐

Sim ☐

Se Sim, a partir de que idade?

_____ anos

Se Sim, por quanto tempo?

Menos de 6 meses ☐

6 a 12 meses ☐

Mais de um ano ☐

Se Sim, por quanto tempo ele mamou só o peito sem outros alimentos ou sucos?

Doenças e Imunizações

9. A mãe/pai da criança tiveram alguma das seguintes doenças? (pode assinalar mais de uma)

| | MÃE | PAI |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| Asma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rinite alérgica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Eczema | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

10. O seu filho foi vacinado contra alguma dessas doenças?

Coqueluche (isolada ou associada ao tétano e difteria)

Sim ☐ idade _____ Não ☐

Sarampo (isolado ou associado Caxumba e Rubéola)

Sim ☐ idade _____ Não ☐

Tuberculose/BCG

Sim ☐ idade _____ Não ☐

11. Seu filho teve alguma dessas doenças?

Sarampo

Sim ☐ Idade _____ Não ☐

Coqueluche

Sim ☐ Idade _____ Não ☐

Tuberculose

Sim ☐ Idade _____ Não ☐

Vermínose

Sim ☐ Idade _____ Não ☐

Sua Casa

Nessa seção perguntamos o número de crianças presentes na casa da criança. Para cada questão forneça respostas sobre a casa onde a criança vive no presente e onde a criança viveu durante o primeiro ano de vida (Em caso de mudança, por favor escolha o local onde a criança passou a maior parte da sua vida durante o primeiro ano de vida). Não deixe de assinalar as duas colunas.

12. O seu filho divide ou dividiu o quarto com alguém?

| | No presente | No primeiro ano |
|---------|--------------------------|--------------------------|
| Sim | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Não | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| quantos | _____ | _____ |

13. Quais dos seguintes animais foram mantidos no interior de sua casa?

| | No presente | No primeiro ano |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Cão | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gato | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outro animal de pelo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pássaros | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outros | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

14. Seu filho teve contato, pelo menos uma vez por semana, com algum desses animais, fora de sua casa?

| | No presente | No primeiro ano |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| Cão | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gato | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Animais em fazenda | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outros | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

15. A mãe da criança fumou ou fuma?

| | Hoje | Primeiro ano | Na gestação |
|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sim | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Não | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

16. Alguém fuma dentro da casa da criança?

Sim ☐ Não ☐

Se Sim, quantos cigarros no total são fumados ao dia na casa da criança? (exemplo: mãe fuma 4 cig+ pai fuma 5 + outros fumam 3 = 12 cigarros)

Menos de 10 cigarros ☐

10-20 cigarros ☐

Mais de 20 cigarros ☐

17. Qual combustível é utilizado para cozinhar?

| | No presente | No primeiro ano |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| Eletricidade | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gás | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Carvão ou lenha | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outro | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

18. Como é ou foi aquecido o quarto do seu filho?

| | Hoje | No primeiro ano |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Um fogão ou boiler dentro da casa | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mais de um fogão, forno, ou boiler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Aquecedor fora da casa | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sem aquecimento | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

19. Que combustível é usado para o aquecimento? (assinale mais de uma se for o caso)

| | No presente | No primeiro ano |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| Gás | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Óleo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Eletricidade | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Carvão | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lenha | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outro | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Qual? | | |

20. A casa da criança tem algum sistema de refrigeração?

| | No presente | No primeiro ano |
|-----|--------------------------|--------------------------|
| Sim | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Não | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

21. A casa da criança tem mancha de umidade nas paredes ou no teto?

| | No presente | No primeiro ano |
|-----|--------------------------|--------------------------|
| Sim | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Não | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

22. A casa da criança tem mofo visível nas paredes ou teto?

| | No presente | No primeiro ano |
|-----|--------------------------|--------------------------|
| Sim | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Não | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

23. Que tipo de forração há no quarto de dormir da criança?

| | No presente | No primeiro ano |
|------------------|--------------------------|--------------------------|
| Carpete ajustado | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Carpete solto | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Chão descoberto | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

24. Que tipo de janela há no quarto de dormir da criança? (assinale mais de uma se for o caso)

| | No presente | No primeiro ano |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Vidro único | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Janela secundária | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Unidade selada com duplo vidro | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sem janelas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

25. Que tipo de travesseiro o seu filho usa ou usou?

| | No presente | No primeiro ano |
|--------|--------------------------|--------------------------|
| Espuma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| Fibra sintética | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pena | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outra | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sem travesseiro | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

26. Que tipo de roupas de cama seu filho usa ou usou?

| | No presente | No primeiro ano |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Acolchoado sintético | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Acolchoado de penas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Colcha/manta | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outros materiais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

27. Você fez alguma mudança em sua casa por que seu filho tem asma?

| | | |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Removeu animais | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| Que idade tinha seu filho? | <input type="text"/> | |
| Parou/reduziu fumar | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| Que idade tinha seu filho? | <input type="text"/> | |
| Trocou travesseiros | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| Que idade tinha seu filho? | <input type="text"/> | |
| Trocou roupas de cama | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| Que idade tinha seu filho? | <input type="text"/> | |
| Trocou o revestimento do piso? | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| Que idade tinha seu filho? | <input type="text"/> | |
| Outras mudanças | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| Que idade tinha seu filho? | <input type="text"/> | |
| Descreva | <input type="text"/> | |
| | <input type="text"/> | |

28. Como você descreve a vizinhança da sua casa?

| | No presente | No primeiro ano |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Rural, espaços abertos ou campos ao redor | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Subúrbio com muitos parques ou jardins | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Subúrbio com poucos parques e jardins | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Urbana sem parques ou jardins | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

29. Fora da escola, quantas vezes seu filho brinca ou faz exercícios até cansar e/ou suar?

| | |
|-------------------------|--------------------------|
| Todos os dias | <input type="checkbox"/> |
| 4-6 vezes por semana | <input type="checkbox"/> |
| 2-3 vezes por semana | <input type="checkbox"/> |
| uma vez por semana | <input type="checkbox"/> |
| uma vez ao mês | <input type="checkbox"/> |
| menos de uma vez ao mês | <input type="checkbox"/> |

30. Quantas vezes (em média) seu filho consome os alimentos?

| | Nunca | < 1x/sem | 1-2x/sem | 3-6x/sem | 1x/d |
|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Carne | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Peixe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Frutas frescas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vegetais crus | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vegetais cozidos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Suco de fruta | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Refrigerantes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

31. Quem respondeu esse questionário?

- Pai ☐
 Mãe ☐
 Outra pessoa ☐

32. Qual o endereço da residência da criança?

33. Qual o CEP da residência de seu filho

APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O QUESTIONÁRIO ESCRITO

Prezados alunos, pais ou responsáveis,

As doenças alérgicas atingem um grande número de crianças e vem aumentando nos últimos anos em nosso meio. Estamos realizando um estudo para pesquisar a presença de doenças alérgicas entre escolares do Município de Curitiba. Será pedido para os alunos de 13 a 14 anos responderem um questionário escrito sobre essas doenças e em uma segunda fase do estudo ele poderá ser escolhido para fazer alguns testes de alergia na pele. Esses testes causam desconforto leve como coceira no local do teste. A participação do aluno é voluntária, mas precisamos de seu consentimento prévio por escrito. Informo também que será mantido sigilo sobre os dados de identificação fornecidos pelo aluno, sendo divulgados apenas os dados relacionados à pesquisa. Você receberá uma cópia deste documento assinado e datado.

Após ter lido este consentimento livre e esclarecido, eu _____ (nome do responsável em letra de forma) declaro que entendi todas informações fornecidas sobre a participação de meu filho/filha _____ (nome do aluno/aluna em letra de forma) na pesquisa.

Autorizo a divulgação dos dados das informações obtidos pela pesquisa de meu filho/filha para fins científicos.

Curitiba, ____ de _____ de 201__.

Dra. Cristina Alves Cardozo

Aluno: _____ (nome completo)

Responsável: _____ (nome completo)

**APÊNDICE 4 - ESCOLAS PARTICIPANTES, COM NÚMERO DE
QUESTIONÁRIOS ENTREGUES E DE QUESTIONÁRIOS
RESPONDIDOS**

(continua)

| ESCOLA | NOME DA ESCOLA | QUESTIONÁRIOS ENTREGUES | QUESTIONÁRIOS RESPONDIDOS |
|--------|---|----------------------------|------------------------------|
| 1 | Colégio Estadual Doracy Cezarino | 62 | 58 |
| 2 | Colégio Estadual Dom Áttico Eusébio da Rocha | 26 | 26 |
| 3 | Colégio Estadual Professor Brasília Vicente de Castro | 197 | 190 |
| 4 | Colégio Estadual do Paraná | 202 | 196 |
| 5 | Colégio Estadual Ernani Vidal | 179 | 173 |
| 6 | Colégio Estadual Senador Manoel Alencar Guimarães | 98 | 72 |
| 7 | Colégio Estadual Santos Dumont | 81 | 55 |
| 8 | Colégio Estadual Padre Cláudio Morelli | 96 | 89 |
| 9 | Colégio Estadual Algacyr M Maeder | 148 | 140 |
| 10 | Colégio Estadual Professor Marli Queiroz Azevedo | 330 | 315 |
| 11 | Colégio Estadual Santa Gemma Galgani | 67 | 63 |
| 12 | Colégio Estadual Avelino Antonio | 247 | 199 |
| 13 | Colégio Estadual Tiradentes | 37 | 36 |
| 14 | Colégio Estadual João Turin | 36 | 33 |
| 15 | Colégio Estadual Guido Straube | 32 | 31 |
| 16 | Colégio Estadual Maria Heloísa Casseli | 26 | 25 |
| 17 | Colégio Estadual Dona Branca | 24 | 24 |
| 18 | Colégio Estadual Flávio Ferreira da Luz | 116 | 106 |
| 19 | Colégio Estadual Dom Orione | 129 | 125 |
| 20 | Colégio Estadual Monsenhor Ivo Zanlorenzi | 108 | 103 |
| 21 | Colégio Estadual Doutor Xavier da Silva | 64 | 61 |
| 22 | Colégio Estadual Conselheiro Carrão | 55 | 53 |
| 23 | Colégio Estadual Ângelo Trevisan | 44 | 37 |
| 24 | Colégio Estadual Bento Munhoz da Rocha | 49 | 48 |
| 25 | Colégio Estadual Emiliano Perneta | 43 | 42 |
| 26 | Colégio Estadual Eurides Brandão | 114 | 62 |
| 27 | Colégio Estadual Hasdrubal Bellegard | 134 | 125 |
| 28 | Colégio Estadual Professor João Loyola | 307 | 300 |
| 29 | Colégio Estadual Leônicio Correa | 104 | 98 |
| 30 | Colégio Estadual Aníbal Khury Neto | 92 | 87 |
| 31 | Colégio Estadual Hasdrubal Bellegard | 124 | 121 |

**APÊNDICE 4 - ESCOLAS PARTICIPANTES, COM NÚMERO DE
QUESTIONÁRIOS ENTREGUES E DE QUESTIONÁRIOS
RESPONDIDOS**

| | | | (conclusão) |
|----|---|-----|-------------|
| 32 | Colégio Estadual Dirce Celestino do Amaral | 82 | 78 |
| 33 | Colégio Estadual Alfredo Parodi | 69 | 66 |
| 34 | Colégio Estadual Paula Gomes | 79 | 76 |
| 35 | Colégio Estadual Isabel Lopes Santos Souza | 67 | 67 |
| 36 | Colégio Estadual Professora Maria Balbina Costa Dias | 89 | 85 |
| 37 | Expoente | 66 | 61 |
| 38 | Colégio da Polícia Militar do Paraná | 376 | 376 |
| 39 | Outros Colégios | 21 | 20 |
| 40 | Colégio Estadual Conselheiro Zacarias | 49 | 49 |
| 41 | Colégio Estadual Natália Reginato | 77 | 77 |
| 42 | Colégio Estadual Natália Reginato | 77 | 77 |

FONTE: O autor (2016).

APÊNDICE 5 - CARTA AOS PAIS E/OU RESPONSÁVEIS



Rua: Pe. Camargo, 453 fone 3208-6500 Curitiba-Paraná

Aos Pais ou Responsáveis,

Estamos convidando os alunos do Colégio _____ para participar de uma pesquisa intitulada “Prevalência de asma e doenças alérgicas em escolares”, que vem sendo desenvolvida em Curitiba desde 2012 e conta com mais de 3500 alunos participantes.

Essa pesquisa tem o objetivo de conhecer os fatores de risco para a criança desenvolver doença respiratória e identificar a frequência de alergia através de testes cutâneos alérgicos.

Para participar, basta preencher o questionário e assinar a autorização para que os teste seja realizado no seu filho (a) durante o horário das aulas, a ser estabelecido pelo Colégio.

O teste cutâneo identifica sensibilização ao pó, poeira, ácaros, pelo de gato e de cachorro, sujeira doméstica, fungos e pólen. Os alunos com teste cutâneo positivo, associado à presença de sintomas serão encaminhados ao Serviço de Alergia do Hospital de Clínicas e receberá acompanhamento caso haja interesse dos pais.

A confirmação do diagnóstico de alergia, além de prover tratamento para as doenças alérgicas, nos permite tentar prevenir crises alérgicas ou doenças associadas a alergia.

A realização do teste dura 20 minutos e ocorre da seguinte forma:

1. Limpamos da pele com álcool
2. Pingamos nove gotas de líquidos (extratos)
3. Raspamos a pele com uma agulha bem fina (agulha de insulina)
4. Aguardamos 15 minutos
5. Fazemos a leitura

O efeito que seu filho (a) poderá sentir é coceira, caso ele seja sensibilizado ao alérgeno.

Quando há formação de pápula igual ou maior do que 3x3 mm, o aluno tem o teste positivo.

O resultado é fornecido ao aluno para levar ao seu médico de confiança, assim como o encaminhamento ao Hospital de Clínicas.

Estou à disposição para qualquer esclarecimento através do e-mail criscardozo.cwb@gmail.com ou telefone 32086501 (as quintas feiras).

Atenciosamente,

Dra. Cristina Cardozo

CRM 17920

Pediatra

APÊNDICE 6 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR E TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO

Título do projeto: Caracterização da asma de adolescentes identificados pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*: Prevalência de sensibilização a aeroalérgenos e identificação de fatores de risco para asma e doenças alérgicas no Município de Curitiba.

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo que é composto por duas partes. Esta primeira visa determinar entre adolescentes identificados como tendo asma e outros sem asma: a) frequência de sensibilização alérgica a alérgenos inalados, b) avaliar a exposição a fatores ambientais e alimentares, no primeiro ano e último ano de vida, c) determinar a importância dos diferentes fatores ambientais documentados na expressão da asma e d) identificar os principais fatores de risco envolvidos na sensibilização alérgica e na expressão da asma. O estudo consiste na realização de testes cutâneos de alergia nos adolescentes e no preenchimento de questionário pelos pais e/ou responsáveis pelos adolescentes, não havendo riscos associados a tais procedimentos. O teste cutâneo alérgico será realizado por médico habilitado e a sua interpretação será feita após 20 minutos da aplicação dos alérgenos. Uma gota de cada alérgeno será colocada na superfície interna do antebraço e serão penetradas por uma lanceta descartável de ponta romba. Os testes podem ocasionar irritação superficial da pele e discreta coceira no local. A identificação de alergia até então não diagnosticada permitirá a orientação do escolar no sentido de evitá-lo e com possível melhora do quadro clínico. Caso haja interesse nossa instituição disponibilizará tratamento na Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica do Depto Pediatria para os participantes. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a **Dra. Cristina Alves Cardozo** que pode ser encontrado no seguinte endereço: **Rua Padre Camargo, 453, Bairro Alto da Glória, CEP: 80060-240, Telefone: 3208 6500, Celular 96831080**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua- General Carneiro, 181, Bairro Alto da Glória, CEP: 80.060-900, FONE: (41) 3360-1896, FAX: (41) 3363-2927**. Você poderá a qualquer momento retirar este consentimento e seu(sua) filho(a) deixar de participar do estudo, sem prejuízo à continuidade do

tratamento que, eventualmente, tenha sido iniciado na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as das demais crianças/adolescentes não sendo divulgada a identificação de nenhum participante, ficando assim garantido o direito de confidencialidade. Você terá direito, também, a informações sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. O pesquisador se compromete a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li descrevendo o estudo "Caracterização da asma de adolescentes identificados pelo International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Prevalência de sensibilização a aeroalérgenos e identificação de fatores de risco para asma e doenças alérgicas". Eu discuti com a equipe da Dra. Cristina Alves Cardozo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura dos pais ou responsáveis / Data

Assinatura da testemunha / Data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Dra. Cristina Alves Cardozo

APÊNDICE 7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA MULTIVARIADA

Para cada uma das 37 variáveis explicativas foi ajustado um modelo de regressão logística simples, somente com a variável resposta, asma ativa, e uma explicativa. Em seguida o valor de p da estatística de Wald foi verificado e variáveis com valores de p abaixo de 0,20 em pelo menos um nível foram mantidas. Após esta fase, restaram dezenove variáveis que se relacionaram bem com sibilos nos últimos 12 meses.

Essas variáveis foram chamadas de variáveis fortes: gênero, parto normal / parto cesárea, presença de irmão gêmeo, mãe fumou com 1 ano, fuma atualmente ou mãe parou de fumar, umidade da casa com 1 ano, consumo de refrigerante, sintomas de eczema, trocou o piso, trocou travesseiro, TCA positivo para gato, presença de umidade na casa atualmente, pai com asma, mãe com asma, TCA positivo para *Blomia tropicalis*, TCA positivo para *Dermatophagoides pteronyssinus* e sintomas de rinite ou rinoconjuntivite.

Para os ajustes de modelos, variáveis *dummies* foram criadas. Após recodificação das variáveis em *dummies*, uma segunda rodada de possíveis modelos foi feita adicionando-se uma a uma as variáveis fortes e verificando-se a cada rodada o acréscimo na verossimilhança do modelo com mais variáveis em relação ao modelo com menos variáveis. Isso foi feito para estabelecer as melhores relações multivariadas entre as variáveis mais fortes. Por fim, restaram 9 variáveis conforme a tabela 16.

TABELA 16 - ESTATÍSTICA DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA COMPLETO (MODELO 1)

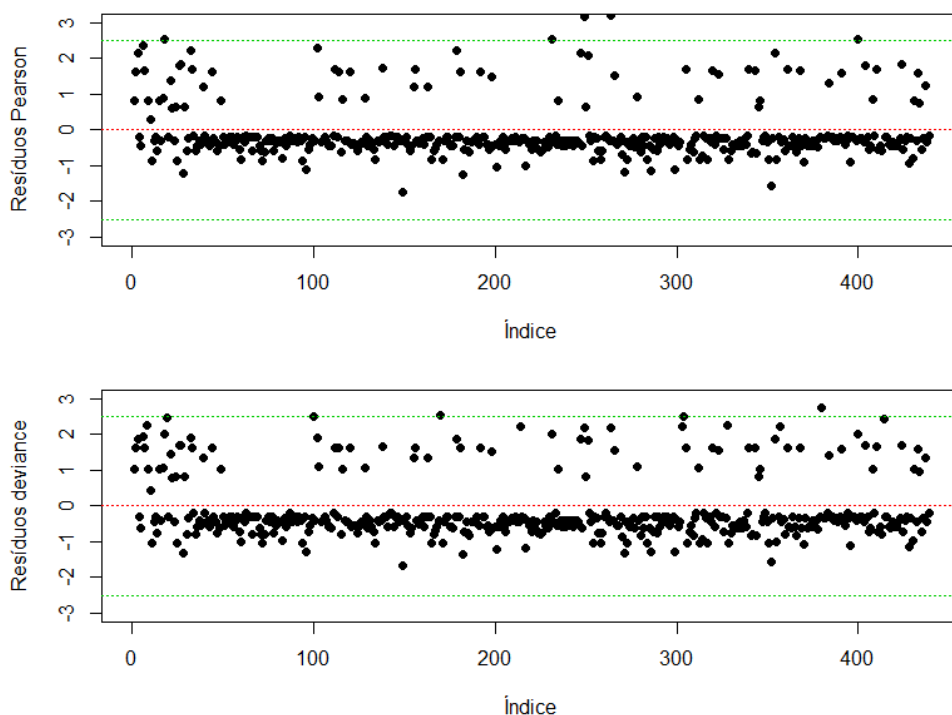
| FATOR | VARIÁVEL | ESTIMATIVA | EP | Z. VALOR | P. VALOR | ODDS | ODDS (2,5%) | ODDS (97,5%) |
|-------------------------|----------|------------|--------|-------------|-------------|--------|----------------|-----------------|
| INTERCEPTO | X1 | -2,4072 | 0,3745 | -6,4284 | 0,0000 | 0,0901 | 0,0419 | 0,1828 |
| COCEIRA QUANTAS VEZES 2 | X21 | -0,0682 | 0,3537 | -0,1928 | 0,8471 | 0,9341 | 0,4609 | 1,8578 |
| COCEIRA QUANTAS VEZES 3 | X22 | 1,2132 | 0,3272 | 3,7080 | 0,0002 | 3,3641 | 1,7793 | 6,4442 |
| SEXO 1 | X3 | -0,6703 | 0,2946 | -2,2753 | 0,0229 | 0,5116 | 0,2841 | 0,9049 |
| ECZEMA 1 | X4 | 0,7277 | 0,3274 | 2,2230 | 0,0262 | 2,0703 | 1,0778 | 3,9083 |
| MÃE TEVE ASMA 1 | X5 | 1,2351 | 0,3980 | 3,1035 | 0,0019 | 3,4387 | 1,5497 | 7,4506 |
| PAI TEVE ASMA 1 | X6 | 1,2776 | 0,4901 | 2,6066 | 0,0091 | 3,5882 | 1,3371 | 9,3124 |
| BLOMIA 1 | X7 | 0,8303 | 0,3102 | 2,6765 | 0,0074 | 2,2939 | 1,2637 | 4,2844 |
| TIPO DE PARTO 2 | X8 | -0,6781 | 0,2929 | -2,3150 | 0,0206 | 0,5076 | 0,2850 | 0,9022 |
| GEMEO 1 | X9 | 1,4693 | 0,6436 | 2,2831 | 0,0224 | 4,3462 | 1,1777 | 15,2346 |
| UMIDADE TETO PRESENTE 1 | X10 | 0,6718 | 0,2850 | 2,3570 | 0,0184 | 1,9578 | 1,1176 | 3,4285 |

FONTE: O autor (2016).

O diagnóstico de um modelo de regressão é parte fundamental da modelagem, pois permite averiguar a qualidade preditiva do modelo e também se ele atende aos pressupostos assumidos.

A primeira coisa a se observar são os resíduos do modelo proposto. Para tanto, temos dois tipos comuns para modelos logísticos que são eles Resíduos de Pearson e Resíduos *Deviance* (figura 2).

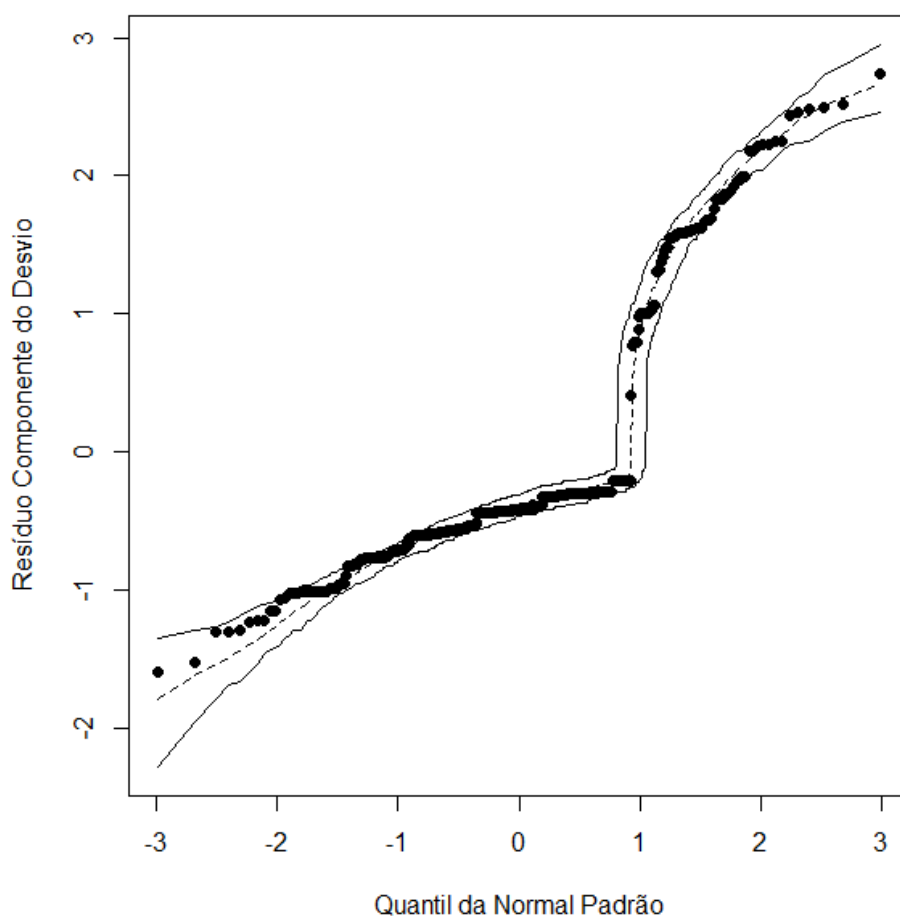
FIGURA 2 - RESÍDUOS DE PEARSON E RESÍDUOS DEVIANCE DO MODELO 1



As linhas extremas na Figura 2 são os limites superior e inferior dos resíduos que em teoria não devem estar fora de mais ou menos 2,5. Dois pontos ficaram fora dos limites dos resíduos de Pearson, contudo no *Deviance* eles ficaram compreendidos nestes limites. Para confirmar a qualidade dos resíduos numericamente usamos as estatísticas Q_p , e Q_l que são baseados na distribuição Qui-Quadrado. Para este modelo ajustado, estes valores são ($Q_p = 340,56$, $p = 0,99$) e ($Q_l = 448,58$, $p = 0,24$), que corroboram com a qualidade dos resíduos do modelo.

Outra opção para verificar a qualidade do ajuste e as suposições sob os resíduos é o envelope simulado, que busca estudar a fuga destes resíduos da normalidade.

FIGURA 3 - ENVELOPE SIMULADO DO MODELO LOGÍSTICO 1

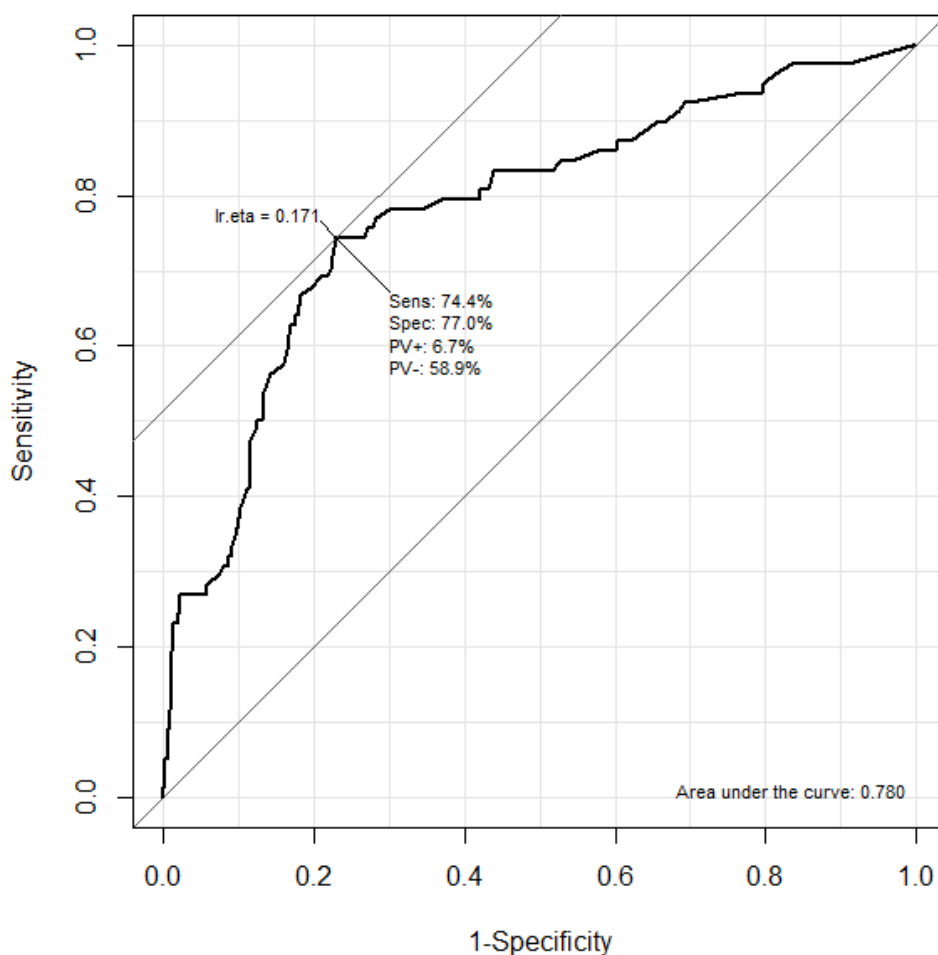


A figura 3 mostra que todos os resíduos estão contidos nos limites dos percentis teóricos da distribuição normal padrão $N(0,1)$, média zero e variância 1, sendo portanto que estes resíduos atendem ao pressuposto de normalidade.

Para testar o valor preditivo do modelo a ferramenta mais utilizada na literatura para modelos de regressão logística é a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A Curva ROC é um gráfico de sensibilidade ou seja, ela busca relacionar a taxa de verdadeiros positivos em relação à taxa de falsos positivos. Quanto mais próximo de 1 for a área abaixo da curva, melhor o poder de predição do modelo proposto. Conforme a figura 4, esta área é de

0,78 bem favorável ao modelo. Pontos de corte próximos ao canto superior esquerdo produzirão maiores percentuais de acerto.

FIGURA 4 - CURVA ROC PARA O MODELO 1 DE REGRESSÃO LOGÍSTICA



Diante da análise até agora, todos os testes mostraram-se favoráveis ao modelo considerado.

Analisando a tabela 11 podemos concluir, com base na OR que adolescentes do sexo masculino possuem chance 4,35 maior do que adolescentes do sexo feminino para asma ativa. Aqueles cujos pais tiveram asma também apresentaram OR acima de 3 vezes em relação aos indivíduos cujos pais não apresentaram esta patologia. Pai teve asma (OR = 3,59) e mãe teve asma (OR = 3,43). Indivíduos com sintomas de eczema: OR = 3,36.

Presença de TCA positivo para *Blomia tropicalis* OR = 2,29.

Presença de umidade também se associou com asma ativa, com OR = 1,95.

Indivíduos com sintomas de eczema tem maior chance de asma ativa (OR = 1,11), assim como indivíduos com sintoma de conjuntivite alérgica (OR = 3,36).

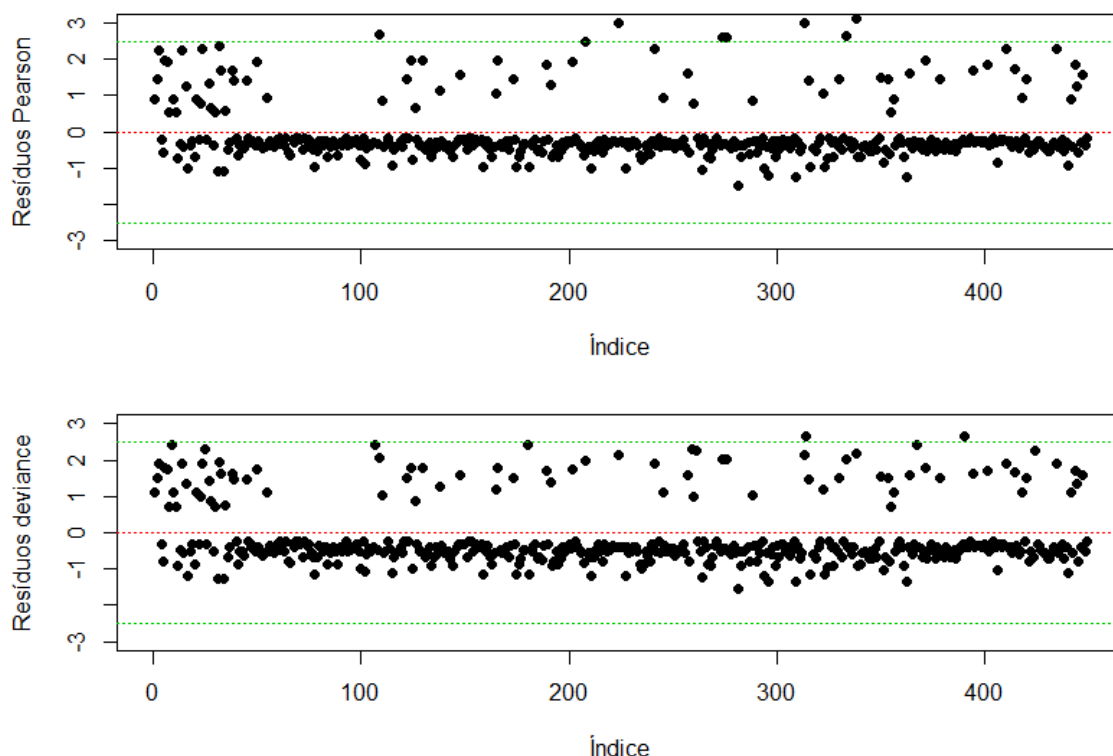
Um segundo modelo foi realizado para confirmar os dados da primeira avaliação estatística dos dados, utilizando-se a tabela 17.

TABELA 17 - ESTATÍSTICAS DO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA COMPLETO (MODELO 2)

| FATOR | VARIAVEL | ESTIMATIVA | EP | Z.VALOR | P.VALOR | ODDS | ODDS[2.5%] | ODDS[97.5%] |
|--------------------------|----------|------------|--------|---------|---------|--------|------------|-------------|
| INTERCEPTO | X1 | -2,8015 | 0,3333 | -8,4051 | 0,0000 | 0,0607 | 0,0306 | 0,1135 |
| COCEIRA_QUANTAS_VEZES 2 | X21 | -0,0963 | 0,3414 | -0,2820 | 0,7780 | 0,9082 | 0,4595 | 1,7638 |
| COCEIRA_QUANTAS_VEZES 3 | X22 | 1,1368 | 0,3206 | 3,5457 | 0,0004 | 3,1167 | 1,6673 | 5,8835 |
| SEXO1 | X3 | -0,6752 | 0,2848 | -2,3710 | 0,0177 | 0,5090 | 0,2882 | 0,8833 |
| ECZEMA 1 | X4 | 0,8674 | 0,3101 | 2,7968 | 0,0052 | 2,3807 | 1,2858 | 4,3549 |
| MAE_TEVE_ASMA1 | X5 | 1,0713 | 0,3799 | 2,8201 | 0,0048 | 2,9191 | 1,3625 | 6,0945 |
| PAI_TEVE_ASMA 1 | X6 | 1,1575 | 0,4704 | 2,4609 | 0,0139 | 3,1820 | 1,2375 | 7,9556 |
| BLOMIA1 | X7 | 0,9791 | 0,3044 | 3,2162 | 0,0013 | 2,6620 | 1,4860 | 4,9236 |
| UMIDADE_TETO_PRESENTES 1 | X8 | 0,6162 | 0,2771 | 2,2237 | 0,0262 | 1,8519 | 1,0727 | 3,1891 |

FONTE: O autor (2016).

FIGURA 5 - RESÍDUOS DE PEARSON E RESÍDUOS DEVIANCE DO MODELO 2

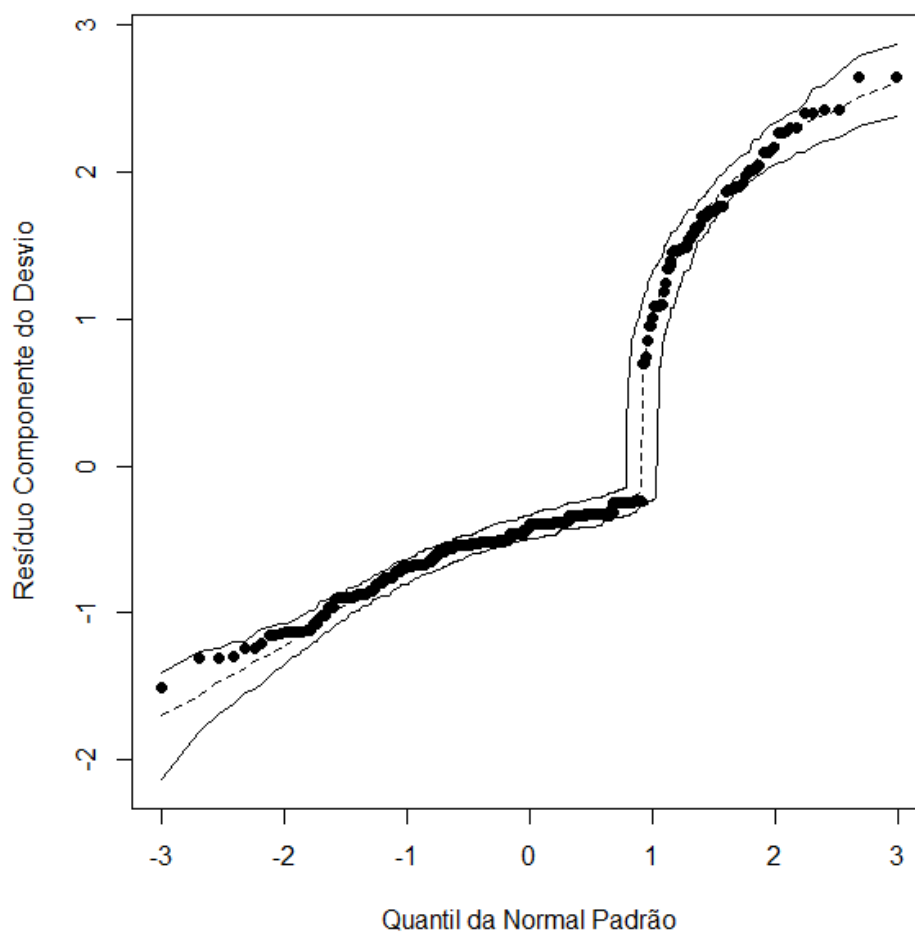


As linhas extremas na figura 5 são os limites superior e inferior dos resíduos que em teoria não devem estar fora de mais ou menos 2,5. Dois pontos ficaram fora dos limites dos resíduos de Pearson, contudo no *Deviance* eles ficaram compreendidos nestes limites. Para confirmar a qualidade dos resíduos numericamente usamos as estatísticas Q_p , e Q_l que são baseados na distribuição Qui-Quadrado. Para este modelo ajustado, estes valores são ($Q_p = 358,71$, $p = 0,99$) e ($Q_l = 471,43$, $p = 0,21$), que corroboram com a qualidade dos resíduos do modelo.

Outra opção para verificar a qualidade do ajuste e as suposições sob os resíduos é o envelope simulado, que busca estudar a fuga destes resíduos da normalidade.

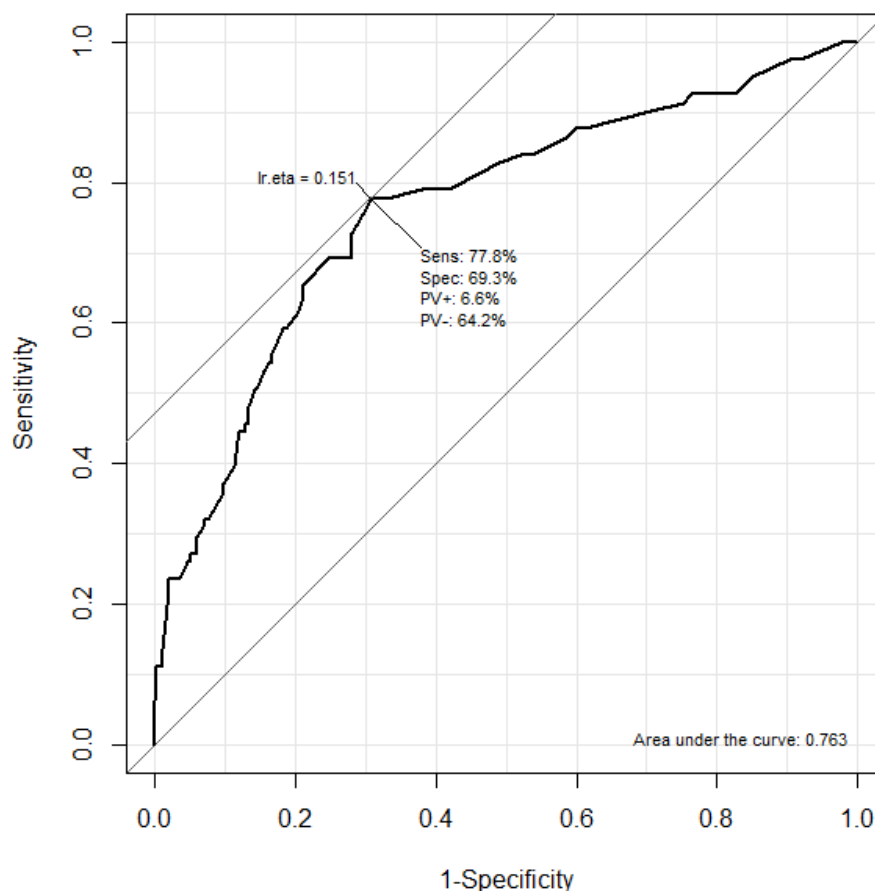
A figura 6 mostra que todos os resíduos estão contidos nos limites dos percentis teóricos da distribuição normal padrão $N(0,1)$, média zero e variância 1, sendo portanto que estes resíduos atendem ao pressuposto de normalidade.

FIGURA 6 - ENVELOPE SIMULADO DO MODELO LOGÍSTICO 2



Com relação a curva ROC, a figura 6 nos mostra uma área bem favorável ao modelo (0,78).

FIGURA 7 - CURVA ROC PARA O MODELO 2 DE REGRESSÃO LOGÍSTICA



Após regressão logística, mantiveram-se significantes para asma: pai ou mãe com asma, presença de eczema, TCA positivo para *Blomia tropicalis* e presença de umidade na casa.

Do ponto de vista da validação e bondade dos ajustes o modelo se mostrou bem ajustado e coerente com a variável explicativa asma ativa.

Ao interpretarmos os resultados do modelo 2, temos: ao remover do modelo as variáveis tipo de parto e se foi gêmeo ou não, a variável mais forte passou a ser o histórico de asma do pai. Neste caso, indivíduos cujos pais tiveram histórico de asma possuíram maior chance de ter asma ativa, sendo pai teve asma (OR = 3,18) e mãe teve asma (OR = 2,29).

Indivíduos com sintomas de conjuntivite tiveram OR = 3,11 e sintomas de eczema OR = 2,38.

TCA positivo para *Blomia tropicalis* tiveram 2,66 mais chances de ter asma.

Presença de umidade teve OR = 1,85.

A tabela 18 compara a análise estatística dos dois modelos utilizados.

TABELA 18 - COMPARATIVO DOS DOIS MODELOS UTILIZANDO ODDS RATIO DE CADA VARIÁVEL INCLUINDO INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95% PARA AS ODDS

| FATOR | MODELO 1 | | | MODELO 2 | | |
|-------------------------|----------|------------|-------------|----------|------------|-------------|
| | ODDS | ODDS[2.5%] | ODDS[97.5%] | ODDS | ODDS[2.5%] | ODDS[97.5%] |
| GEMEO1 | 4,3462 | 1,1777 | 15,2346 | - | - | - |
| PAI_TEVE_ASMA 1 | 3,5882 | 1,3371 | 9,3124 | 3,1820 | 1,2375 | 7,9556 |
| MAE_TEVE_ASMA1 | 3,4387 | 1,5497 | 7,4506 | 2,9191 | 1,3625 | 6,0945 |
| COCEIRA_QUANTAS_VEZES 3 | 3,3641 | 1,7793 | 6,4442 | 3,1167 | 1,6673 | 5,8835 |
| BLOMIA1 | 2,2939 | 1,2637 | 4,2844 | 2,6620 | 1,4860 | 4,9236 |
| ECZEMA 1 | 2,0703 | 1,0778 | 3,9083 | 2,3807 | 1,2858 | 4,3549 |
| UMIDADE_TETO_PRESENTE 1 | 1,9578 | 1,1176 | 3,4285 | 1,8519 | 1,0727 | 3,1891 |
| COCEIRA_QUANTAS_VEZES 2 | 0,9341 | 0,4609 | 1,8578 | 0,9082 | 0,4595 | 1,7638 |
| SEXO1 | 0,5116 | 0,2841 | 0,9049 | 0,5090 | 0,2882 | 0,8833 |
| TIPO_DE_PARTO 2 | 0,5076 | 0,2850 | 0,9022 | - | - | - |
| INTERCEPTO | 0,0901 | 0,0419 | 0,1828 | 0,0607 | 0,0306 | 0,1135 |

Nota: AUC modelo 1 = 0,78; AUC modelo 2 = 0,76

Analisando-se as odds dos dois modelos, percebe-se que as variáveis mais fortes para prever a ocorrência de asma não tiveram grandes variações comparando-se o modelo 1 com o modelo 2. Além disso, nota-se que a área abaixo da curva ROC teve decréscimo de apenas 0,02 ao se remover as variáveis tipo de parto e irmão gêmeo.

Em linhas gerais, os bons modelos possuem poucas covariáveis, porém ainda assim, devem ser capazes de explicar bem o fenômeno analisado. Isso ocorre com o modelo 2. Por isso, recomendamos este como escolha, pois ele contempla todos os fatores mais importantes para predizer a ocorrência de asma na amostra analisada.

Mediante a análise realizada através da regressão logística, os fatores de maior influência para a presença de asma, segundo o modelo 2, foram pai

teve asma ($OR = 3,18$; $IC95\% (1,24; 7,95)$) e mãe teve asma ($OR = 2,92$; $IC95\% (1,36; 6,09)$) seguido por sintomas de conjuntivite alérgica (4 vezes ou mais episódios de coceira nos olhos nos últimos 12 meses), com $OR = 3,12$; $IC95\%(1,67; 5,88)$.

TCA positivo para *Blomia tropicalis* ($OR = 2,66$; $IC95\%(1,49; 4,92)$); sintomas de eczema ($OR = 2,38$; $IC95\%(1,28; 4,35)$) e presença de umidade (SIM; $OR = 1,85$; $IC95\%(1,07; 3,19)$) também foram fatores de risco.

Concluiu-se, portanto, que histórico familiar de asma é um forte fator de risco para ocorrência de asma em seus descendentes, assim com sintomas de conjuntivite alérgica e eczema. TCA positivo para *Blomia tropicalis* e presença de umidade na casa, no momento atual, também foram associados à asma ativa.

APÊNDICE 8 - ARTIGO PUBLICADO NO JORNAL DE PEDIATRIA

J Pediatr (Rio J). 2015;91(1):30–35



Jornal de
Pediatria

www.jpmed.com.br



ARTIGO ORIGINAL

Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012) ☆,☆☆



Dirceu Solé^{a,*}, Nelson A. Rosário Filho^b, Emanuel S. Sarinho^c,
Inês C. Camelo-Nunes^a, Bruno A. Paes Barreto^d, Mércia L. Medeiros^e,
Jackeline Motta Franco^f, Paulo A. Camargos^g, Javier Mallol^h, Ricardo Gurgel^f,
Djanira M. de Andrade^a, Fernanda P. Furlan^a, Almerinda R. Silva^c,
Cristina Cardozo^b e Cláudia Andrade^g

^a Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^c Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^d Universidade Estadual do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

^e Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^f Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

^g Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^h Universidade de Santiago de Chile (USACH), Santiago, Chile

Recebido em 27 de março de 2014; aceito em 30 de maio de 2014

KEYWORDS

Asthma;
Adolescent;
Atopic eczema;
Epidemiology;
Allergic rhinitis;
Rhinoconjunctivitis

Abstract

Objective: To determine the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in adolescents (AD; 13-14 years) living in seven Brazilian cities, by applying the standardized written questionnaire (WQ) of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), and to evaluate the time trend nine years after the last assessment of ISAAC phase 3 (ISP3).

Methods: The ISAAC-WQ was answered by 20,099 AD from the Northern, Northeastern, Southeastern, and Southern Brazilian regions. Values obtained were compared to those observed in ISP3 using nonparametric (chi-squared or Fisher) tests, and the ratio of annual increment/decrement was established for each of the centers, according to the symptom assessed.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.05.002>

☆ Como citar este artigo: Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). J Pediatr (Rio J). 2015;91:30–35.

☆☆ Estudo vinculado à disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: alergiaimmunologiareumatologia@unifesp.br, dirceu.sole@unifesp.br (D. Solé).

2255-5536/© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Results: Considering the national data and comparing to values of ISP3, there was a decrease in the mean prevalence of active asthma (18.5% vs. 17.5%) and an increase in the frequency of severe asthma (4.5% vs. 4.7%) and physician-diagnosed asthma (14.3% vs. 17.6%). An increase in prevalence of rhinitis, rhinoconjunctivitis, and atopic eczema was also observed.

Conclusions: The prevalence of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazil was variable; higher prevalence values, especially of asthma and eczema, were observed in regions located closer to the Equator.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

PALAVRAS-CHAVE

Asma;
Adolescente;
Eczema atópico;
Epidemiologia;
Rinite alérgica;
Rinoconjuntivite

Prevalência de asma e doenças alérgicas em adolescentes: estudo evolutivo de nove anos (2003 a 2012)

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de sintomas relacionados à asma, à rinite e ao eczema atópico em adolescentes (13-14 anos, AD) residentes em sete cidades brasileiras com o questionário escrito (QE) padronizado do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) e verificar a tendência temporal passados nove anos da última avaliação do Isaac fase 3 (ISF3).

Métodos: O QE Isaac foi respondido por 20.099 AD (13-14 anos) moradores em centros das regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Sul. Os índices obtidos foram comparados aos do ISF3 com o teste não paramétrico (qui-quadrado ou Fisher) e foi estabelecida a taxa de incremento/decremento anual para cada um dos centros segundo o sintoma avaliado.

Resultados: Em relação ao ISF3, considerando-se os dados nacionais, houve queda da prevalência média de asma ativa (18,5% vs. 17,5%) com elevação da frequência de asma grave (4,5% vs. 4,7%) e de asma diagnosticada por médico (14,3% vs. 17,6%). Aumento da prevalência de rinite e rinoconjuntivite e de eczema flexural também ocorreram.

Conclusões: A prevalência de asma, rinite e eczema atópico no Brasil foi variável. Valores mais altos, sobretudo de asma e eczema, foram observados nos centros localizados mais próximos ao Equador.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A prevalência de asma e das doenças alérgicas, na criança, tem mostrado ampla variação ao redor do mundo e segundo alguns autores tem aumentado, sobretudo em países em desenvolvimento.¹⁻⁵ Há algumas décadas esses conhecimentos eram limitados, por falta de um instrumento único, padronizado e validado para ser usado universalmente, e restritos a estudos em pequenos grupos populacionais, o que impossibilitava as comparações entre diferentes populações e em diferentes tempos.

Após o surgimento do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) e a criação de protocolo padronizado tais comparações tornaram-se possíveis e foram amplamente feitas.⁶ Antes do protocolo Isaac, poucos estudos conseguiram, com o mesmo instrumento (questionário escrito, QE), avaliar a tendência temporal da prevalência da asma, da rinite e do eczema atópico em crianças. Um desses estudos avaliou num intervalo de 23 anos, entre 1985 e 2008, em crianças norueguesas sete e 14 anos a prevalência de asma, rinite e eczema atópico e verificou tendência de elevação para asma e rinite e estabilização para o eczema.⁷

Outro estudo, com maior tempo de seguimento, 1964 a 2004, em estudantes (sete a 12 anos) ingleses constatou queda nas taxas de sibilância e elevação das de rinoconjuntivite e de eczema atópico.⁸

O tempo médio transcorrido entre a conclusão do Isaac fase 1 (ISF1) e do ISF3 foi de sete anos e as taxas de prevalência obtidas em todos os centros que participaram de modo simultâneo das duas fases mostraram resultados conflitantes, sobretudo naqueles centros cujos valores eram elevados.² No Brasil, entre os estudantes de seis-sete anos houve aumento da prevalência de sintomas de asma de 21,3% no ISF1 a 24,4% no ISF3 e estabilização da prevalência de rinoconjuntivite (12,5% a 12%, respectivamente) e de eczema atópico (6,8% e 6,8%, respectivamente). Entre os adolescentes (AD) houve queda nas taxas de prevalência de sintomas de asma (22,7% a 19,9%, respectivamente), de rinoconjuntivite (16,2% a 15,8%, respectivamente) e de eczema atópico (5,3% a 4,2%, respectivamente).²

Nessa ocasião não houve explicação unânime dos achados até então observados. Os objetivos do presente estudo foram determinar as variações nas prevalências de asma,

rinite e eczema atópico em AD brasileiros após nove anos de finalizado o ISF3.

Casuística e método

Sete dos 21 centros participantes do ISF3 no Brasil e anteriormente publicados^{2,9-11} aceitaram o convite para participar deste estudo, passados nove anos da feitura, que contou com apoio da Fapesp (Projeto PPSUS n°2009-53303-5). Em todos os centros foram respeitados os critérios preconizados e os AD foram selecionados conforme o recomendado pelo protocolo Isaac.^{6,12} Exceto por Belém (Pará, Norte), todos os demais centros tiveram os seus dados ISF3 aprovados pelo Isaac International Data Center e foram categorizados como centros oficiais: Recife (Pernambuco, Nordeste [NE]); Maceió (Alagoas, NE); Aracaju (Sergipe, NE); Belo Horizonte (Minas Gerais, Sudeste, [SE]); São Paulo (Sul, São Paulo, SE); e Curitiba (Paraná, Sul [S]) (tabelas 1 e 2). Em todos os centros participaram AD (13-14 anos) de escolas públicas e privadas. O número de escolas e de estudantes nelas matriculados, em cada centro, foi fornecido pelas respectivas Secretarias de Educação e limitou-se em mil o número mínimo de alunos avaliados. O estudo foi aprovado pelos respectivos Comitês de Ética em Pesquisa, todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, a coleta foi iniciada em 2011 e concluída em 2012. O projeto geral teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo (n°1345/09).

Após a definição da amostra, em cada uma das cidades, o QE Isaac, previamente traduzido e validado (cultura brasileira),¹³⁻¹⁵ foi respondido pelos próprios AD nas salas de aula (n=20.099), o que nos permitiu elevado índice de retorno, adequadamente preenchidos. Os dados obtidos foram transcritos manualmente para banco de dados fornecido pelos coordenadores gerais do protocolo Isaac.

Do módulo asma do QE Isaac foram consideradas as questões: sibilos alguma vez na vida, sibilos nos últimos 12 meses (asma ativa); sibilos intensos capazes de limitar a fala nos últimos 12 meses (asma grave); diagnóstico médico de asma (asma alguma vez na vida), sibilos aos exercícios e tosse noturna.^{2,13}

Do módulo rinite do QE Isaac foram consideradas as questões: espirros, coriza e obstrução nasal alguma vez nos últimos 12 meses (rinite) e problemas nasais associados a oculares com prurido e lacrimejamento nos últimos 12 meses (rinoconjuntivite).^{2,14}

Das questões sobre eczema do QE Isaac foram avaliadas: rash cutâneo que aparece e desaparece nos últimos 12 meses (eczema) e esse rash cutâneo em locais característicos como dobras, nádegas (eczema flexural).^{2,15}

Os valores obtidos foram comparados aos previamente publicados no ISF3⁹⁻¹¹ e expressos em percentual anual de mudança (tabela 2). Para análise dos dados foram empregados testes não paramétricos, qui-quadrado ou teste exato de Fisher e fixou-se em 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade.

Resultados

A tabela 1 reúne os dados percentuais da prevalência dos sintomas de asma, rinite e eczema obtidos de AD de sete

centros brasileiros que participaram do ISF3, assim como os valores atuais, passados nove anos. Em cada centro foi feita a análise comparativa entre os valores obtidos nos dois estudos e os significativamente mais elevados foram identificados com asterisco.

Considerando-se os dados gerais, verificamos redução significativa da prevalência de sibilos alguma vez na vida, sibilos no último ano (asma ativa) e sibilos associados a exercício no decorrer desse período (tabela 1). Por outro lado, houve aumento significativo da prevalência de diagnóstico médico de asma, de tosse noturna, de sintomas nasais sem estar resfriado (rinite), de rinoconjuntivite e de eczema flexural (tabela 1). Quanto às variações percentuais anuais observamos queda de 0,41%/ano para a prevalência de sibilos alguma vez na vida e incremento de 0,6%/ano para o relato de tosse noturna (tabela 2). Para os sintomas nasais houve aumento de 0,68%/ano para rinite e de 0,55%/ano para rinoconjuntivite. Para eczema flexural o incremento anual foi de 0,08% (tabela 2).

Discussão

Ao analisarmos as taxas de prevalência observadas nos diferentes centros participantes deste estudo, decorridos nove anos do término do ISF3, verificamos comportamento distinto e variável. Em linhas gerais documentamos queda na prevalência de asma ativa e elevação da prevalência de rinite e rinoconjuntivite, assim como de eczema flexural (tabelas 1 e 2).

Com relação à asma e aos sintomas relacionados, verificamos que a queda da prevalência de asma ativa em parte foi decorrente da queda observada em Belém e Aracaju, apesar do incremento significativo ocorrido em São Paulo. Além disso, houve incremento significativo na prevalência de diagnóstico médico de asma, que oscilou entre 14,3% e 17,6%, em todos os centros, exceto Belém e Aracaju. Por outro lado, o número de episódios mais graves (distúrbio de fala) manteve-se inalterado, ao contrário do de sintomas inespecíficos, como tosse noturna, que aumentou (tabelas 1 e 2).

O que teria ocorrido nesse intervalo que seria capaz de explicar essas mudanças? Se analisarmos o período de 18 anos, desde a obtenção dos dados do ISF1, verificamos que o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país aumentou, foi de 0,724 em 1993-4¹⁶ para 0,807¹⁷ em 2012. Esse aumento foi observado em todos os centros envolvidos, entretanto foi de forma mais acentuada nas das regiões Nordeste e Norte. Não houve correlação significativa entre os IDH e a taxa de prevalência de asma ativa, rinoconjuntivite ou eczema flexural quer em 2003 quer em 2012 (dados não apresentados). Esses dados são corroborados se considerarmos o Produto Interno Bruto, que teve o mesmo comportamento, foi de US\$ 3.040 em 1994 para US\$ 11.630 em 2012.^{18,19} Embora a melhoria do nível econômico do país tenha ocorrido, inferir a tal condição a mudança nas taxas de prevalência aqui observadas é frágil.

Por outro lado, a partir dos anos 2000, a asma passou a ser mais bem tratada, pois com a criação do Plano Nacional de Controle da Asma (PNCA) iniciou-se o financiamento dos medicamentos para a asma grave,²⁰ estendido em 2005 a pacientes com asma leve ou moderada.²¹ Em

Tabela 1 Prevalência de respostas afirmativas às questões de sintomas de asma, rinite e eczema do questionário escrito do International Study of Asthma and Allergies in Childhood de adolescentes de centros que participaram do Isaac fase 3 e do atual estudo

| Questão | Belém | | Recife ^a | | Maceió ^a | | Aracaju ^a | | Belo Horizonte ^a | | São Paulo ^a | | Curitiba ^a | | Geral | |
|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------|-------------------|
| | 2003 | 2012 | 2003 | 2012 | 2003 | 2012 | 2003 | 2012 | 2003 | 2012 | 2003 | 2012 | 2003 | 2012 | 2003 | 2012 |
| | N = 1773 | N = 3708 | N = 2865 | N = 1149 | N = 2745 | N = 3628 | N = 3041 | N = 3009 | N = 3088 | N = 2642 | N = 3161 | N = 2433 | N = 3628 | N = 3530 | N = 20301 | N = 20099 |
| Sibilo alguma vez | 43,1 ^b | 38,7 | 37,8 ^b | 32,9 | 29,5 ^b | 25,2 | 33,2 ^b | 25,4 | 47,3 | 45,5 | 44,6 | 43,7 | 40,7 | 39,8 | 38,8 | 35,5 ^b |
| Sibilos 12 meses | 23,1 ^b | 20,7 | 19,1 | 19,6 | 14,8 | 13,2 | 18,7 ^b | 12,8 | 17,8 | 19,7 | 18,7 | 21,3 ^b | 18,9 | 17,6 | 18,5 | 17,5 ^b |
| Prob. fala | 5,0 | 6,0 | 4,1 | 7,0 ^b | 5,0 ^b | 3,5 | 6,8 ^b | 3,6 | 4,8 | 5,0 | 2,9 | 4,4 ^b | 3,1 | 4,5 ^b | 4,5 | 4,7 |
| Diag. asma | 32,8 ^b | 29,3 | 18,0 | 22,5 ^b | 13,8 | 15,8 ^b | 15,4 ^b | 12,7 | 9,8 | 17,3 ^b | 10,4 | 13,6 ^b | 9,2 | 13,1 ^b | 14,3 | 17,6 ^b |
| Sib. exercício | 21,7 | 22,5 | 23,0 | 22,5 | 18,9 ^b | 14,6 | 19,0 ^b | 16,4 | 18,6 | 21,7 ^b | 17,0 ^b | 12,1 | 19,1 | 19,9 | 19,4 | 18,3 ^b |
| Tosse noturna | 45,7 | 51,1 ^b | 37,3 | 41,0 ^b | 42,0 | 40,8 | 41,3 ^b | 38,3 | 37,4 | 39,3 | 33,3 | 45,4 ^b | 34,7 | 42,4 ^b | 38,2 | 43,0 ^b |
| Sint. nasais 12m | 47,4 ^b | 44,2 | 35,8 ^b | 26,3 | 26,4 | 38,8 ^b | 25,6 | 29,9 ^b | 26,1 | 34,1 ^b | 27,4 | 49,9 ^b | 39,2 ^b | 31,6 | 31,8 | 37,2 ^b |
| Rinoconjuntivite | 28,5 | 27,9 | 14,5 | 17,3 ^b | 13,8 | 19,2 ^b | 17,4 ^b | 15,4 | 14,5 | 18,3 ^b | 12,2 | 24,5 ^b | 17,2 | 18,8 | 16,2 | 20,6 ^b |
| Sint. cutâneos | 11,8 | 12,5 | 10,1 | 8,4 | 7,5 | 8,9 ^b | 11,2 ^b | 7,1 | 9,1 | 8,3 | 12,7 ^b | 8,6 | 6,3 | 8,8 ^b | 9,6 | 9,1 |
| Eczema flexural | 6,2 | 7,9 ^b | 5,0 | 3,9 | 4,0 | 5,1 ^b | 7,9 ^b | 3,4 | 5,2 | 5,4 | 3,6 | 6,6 ^b | 3,7 | 5,7 ^b | 5,0 | 5,6 ^b |

Prob. fala, sibilância tão intensa capaz de impedir dizer duas palavras seguidas nos últimos 12 meses; Diag. asma, asma diagnosticada por médico; Sib. exercício, sibilância durante exercício nos últimos 12 meses; Tosse noturna, tosse noturna sem estar resfriado nos últimos 12 meses; Sint. nasais 12m, espirros, coriza ou entupimento nasal alguma vez nos últimos 12 meses; Rinoconjuntivite, problema nasal com prurido e lacrimejamento ocular nos últimos 12 meses; Sint. cutâneos, rash cutâneo pruriginoso que aparece e desaparece nos últimos 12 meses; Eczema flexural, rash cutâneo pruriginoso que aparece e desaparece nos últimos 12 meses e em lugares característicos (dobras etc.); N, número de adolescentes.

^a Centro Oficial Isaac fase III.

^b Qui-quadrado: $p < 0,001$.

Tabela 2 Variação percentual por ano da prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema de adolescentes que responderam o questionário escrito do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) em centros que participaram do Isaac fase 3 e do atual estudo

| Questão | Belém | Recife | Maceió | Aracaju | Belo Horizonte | São Paulo | Curitiba | Geral |
|----------------------------|-------|--------|--------|---------|----------------|-----------|----------|-------|
| Sibilos alguma vez | -0,63 | -0,54 | -0,61 | -0,98 | -0,20 | -0,10 | -0,10 | -0,41 |
| Sibilos último ano | -0,34 | 0,06 | -0,23 | -0,74 | 0,21 | 0,29 | -0,14 | -0,13 |
| Distúrbio fala | 0,14 | 0,32 | -0,21 | -0,40 | 0,02 | 0,26 | 0,16 | 0,03 |
| Diagnóstico de asma | -0,50 | 0,50 | 0,29 | -0,34 | 0,83 | 0,33 | 0,43 | 0,41 |
| Sibilos com exercício | -0,11 | -0,06 | -0,61 | -0,33 | 0,34 | -0,54 | 0,09 | -0,14 |
| Tosse noturna | 0,11 | 0,41 | -0,17 | -0,38 | 0,21 | 1,34 | 0,86 | 0,60 |
| Sintomas nasais último ano | -0,46 | -1,0 | 1,77 | 0,54 | 0,89 | 2,50 | -0,84 | 0,68 |
| Sintomas nasais e oculares | -0,09 | 0,31 | 0,71 | -0,25 | 0,42 | 1,37 | 0,18 | 0,55 |
| Sintomas cutâneos | 0,10 | -0,19 | 0,20 | -0,51 | -0,09 | -0,46 | 0,28 | -0,06 |
| Eczema flexural | 0,24 | -0,12 | 0,16 | -0,56 | 0,02 | 0,33 | 0,22 | 0,08 |

dezembro de 2010, foram aprovadas as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que destinou ao programa de asma e rinite medicamentos do Elenco de Referência Nacional do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.²² Certamente, esses fatos tornaram viáveis a criação de programas de atenção aos pacientes com asma, o que explicaria o aumento da prevalência de diagnóstico médico. Por esses pacientes terem acesso a tratamento era esperado maior controle da doença, revelado por redução da frequência de exacerbações graves, assim como de sintomas inespecíficos, observada em parte dos nossos AD. Com a introdução das diretrizes médicas e dos consensos sobre a asma houve maior difusão do conhecimento sobre a doença e com isso o termo asma passou a ser mais empregado por médicos e pacientes em substituição aos eufemismos usados, como bronquite e traqueobronquite.²³ Outra consequência foi a padronização de tratamento para asma, embora nem sempre baseada plenamente nas diretrizes nacionais ou internacionais.^{23,24}

Com relação à rinite e rinoconjuntivite, verificamos aumento da prevalência de ambas, na maioria dos centros envolvidos. Excluindo-se o fator econômico, outro que poderia estar envolvido nesse aumento seria a poluição ambiental. Em estudo anterior (ISF3), avaliamos a relação entre prevalência de asma, rinite e eczema e os níveis de poluentes fotoquímicos nos centros brasileiros que tinham controle da poluição atmosférica (São Paulo, Santo André, Curitiba e Porto Alegre). Embora não tenhamos detectado um padrão característico entre os sintomas avaliados e um poluente do ar específico, constatamos haver relação entre a maior exposição a poluentes fotoquímicos e a prevalência ou risco elevados de sintomas de asma, rinite e eczema atópico.²⁵ Dos centros que participaram desse estudo, apenas São Paulo e Curitiba têm monitoramento dos poluentes atmosféricos desde o ISF3, o que nos permitiu constatar, em ambos os centros, melhoria da qualidade do ar nos últimos anos.²⁶⁻²⁹

Com o presente estudo verificamos que possivelmente a prevalência de asma ativa tenha atingido o seu patamar mais elevado e que vem se estabilizando. Seria esse fato decorrente da redução dos níveis de poluição atmosférica? Se sim, como explicar o aumento da prevalência de rinite, rinoconjuntivite e eczema flexural? As possíveis explicações

para esses achados ainda merecem novos estudos que sejam direcionados para esses desfechos primários.

Financiamento

Fapesp-Ppsus (Processo n.º 2009/53303-5).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering, Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
2. Asher MJ, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: Isaac Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
3. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac). *Thorax*. 2007;62:758-66.
4. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) Phase Three. *Allergy*. 2009;64:123-48.
5. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MJ. Isaac Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from Isaac Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1251-8.
6. Asher MJ, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8:483-91.
7. Hansen TE, Evjenth B, Holt J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985-2008. *Acta Paediatr*. 2013;102:47-52.
8. McNeill G, Tagiyeva N, Aucott L, Russell G, Helms PJ. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: a 40-year perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23:506-12.

9. Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma*. 2010;47:644–50.
10. Solé D, Mallol J, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF. Latin American Isaac Study Group Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children - Results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) Phase Three. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:e127–36.
11. Solé D, Mallol J, Wandalsen GF, Aguirre V. Latin American Isaac Phase 3 Study Group Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:311–23.
12. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. Isaac Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:10–6.
13. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8:376–82.
14. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:95–101.
15. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12:34–41.
16. AT IDH - 1991-2005. Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) Brasil, regiões e estados, 1991-2005 [acessado em 10 jan 2014]. Disponível em www.sef.sc.gov.br/sites/default/files/idh.1991-05.xls
17. Pnud - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - Ranking IDHM Municípios 2010 [acessado em 10 jan 2014]. Disponível em <http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/Ranking-IDHM-Municipios-2010.aspx>
18. Gross National Income (GNI) by country: 2000 and 2008 [acessado em 16 jan 2014]. Disponível em <http://www.census.gov/compendia/statab/2011/tables/11s1347.pdf>
19. U.S. Census Bureau, Statistical Abstract of the United States: 2011; GNI per capita, Atlas method (current US\$) [acessado em 16 jan 2014]. Disponível em <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD>
20. Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T. Brazilian examples of programs for the control of asthma. *J Bras Pneumol*. 2008;34:103–6.
21. Rizzo JA. Disponibilidade dos medicamentos para asma e os direitos dos asmáticos. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2006;29:142–3.
22. Amaral LM, Palma PV, Leite IC. Evolução das políticas públicas e programas de controle da asma no Brasil sob a perspectiva dos consensos. *J Bras Pneumol*. 2012;38:518–25.
23. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38:51–46.
24. Gina Report 2014 [acessado em mai 2014]. Disponível em www.ginasthma.org
25. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Pastorino AC, Jacob CM, Gonzalez C, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:6–13.
26. Comportamento sazonal da poluição do ar em São Paulo - Análise de 14 anos de dados da RMSP e Cubatão - 1981 a 1994 [acessado em 20 dez 2013]. Disponível em <http://www.cetesb.sp.gov.br/ar/qualidade-do-ar/31-publicacoes-e-relatorios>
27. Qualidade do ar no Estado de São Paulo 2012. São Paulo. Cetesb. 2013 [acessado em 20 dez 2013]. Disponível em <http://www.cetesb.sp.gov.br/ar/qualidade-do-ar/31-publicacoes-e-relatorios>
28. Relatório da qualidade do ar na Região Metropolitana de Curitiba. Curitiba. Secretaria do Meio Ambiente e Recursos Hídricos. 2003 [acessado em 20 dez 2013]. Disponível em <http://www.iap.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=639>
29. Relatório da qualidade do ar na Região Metropolitana de Curitiba. Curitiba. Secretaria do Meio Ambiente e Recursos Hídricos. 2009 [acessado em 20 dez 2013]. Disponível em <http://www.iap.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=639>

**ANEXO 1 - CARTA DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS –
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ**



Curitiba, 19 de abril de 2010.

Ilmo (a) Sr. (a)
Nelson Augusto Rosário Filho
Neste

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “PREVALÊNCIA DE ASMA E DOENÇAS ALÉRGICAS EM ESCOLARES BRASILEIROS – CARACTERIZAÇÃO DA ASMA E IDENTIFICAÇÃO DE POSSÍVEIS FATORES DE RISCO”, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 30 de março de 2010. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0059.0.208.000-10
Registro CEP: 2156.051/2010-03

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 19 de outubro de 2010.

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2 - AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA DE ESTADO DA EDUCAÇÃO**GOVERNO DO ESTADO DO PARANÁ
SECRETARIA DE ESTADO DA EDUCAÇÃO
NÚCLEO REGIONAL DA EDUCAÇÃO DE CURITIBA**

Ofício nº134 /2012


Curitiba, 14 de junho de 2012.

Prezado(a) Diretor(a):

Vimos por meio deste comunicar que a representante do Projeto de Pesquisa "Doenças Alérgicas na Infância" - HC/UFPR , Professora Cristina Alves Cardozo e colaboradores , estão autorizados pela Secretaria de Estado da Educação (Protocolado nº 11.485.420-4) a aplicar questionário de pesquisa para alunos de 13/14 anos.

Portanto, solicitamos que a Direção organize um momento oportuno para que a pesquisadora, passe nas salas de aula explicando sobre o projeto e entregando os questionários para os alunos. A mesma ficará em sala com a presença de um responsável da escola/colégio. O material de pesquisa coletado será recolhido pela pesquisadora, onde, ao final de todo processo, os resultados deverão ser fornecidos para o órgão competente que encaminhará às escolas/colégios pesquisados.

Sem mais para o momento, subscrevemo-nos.


Maurício Pastor dos Santos
Chefe do Núcleo Regional de Educação de Curitiba

Maurício Pastor dos Santos
Chefe NRE Curitiba
Decreto 788/11

Ilmo. Diretor (a) Geral
Escola/ Colégio da Rede Estadual de Curitiba